

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 93

LA VOIE SOUS-CUTANÉE
DANS
L'ADMINISTRATION DES ARSÉNOBENZÈNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 28 Février 1923

PAR

Édouard-Narcisse-Célestin VIGNAL

Pharmacien de 1^{re} Classe

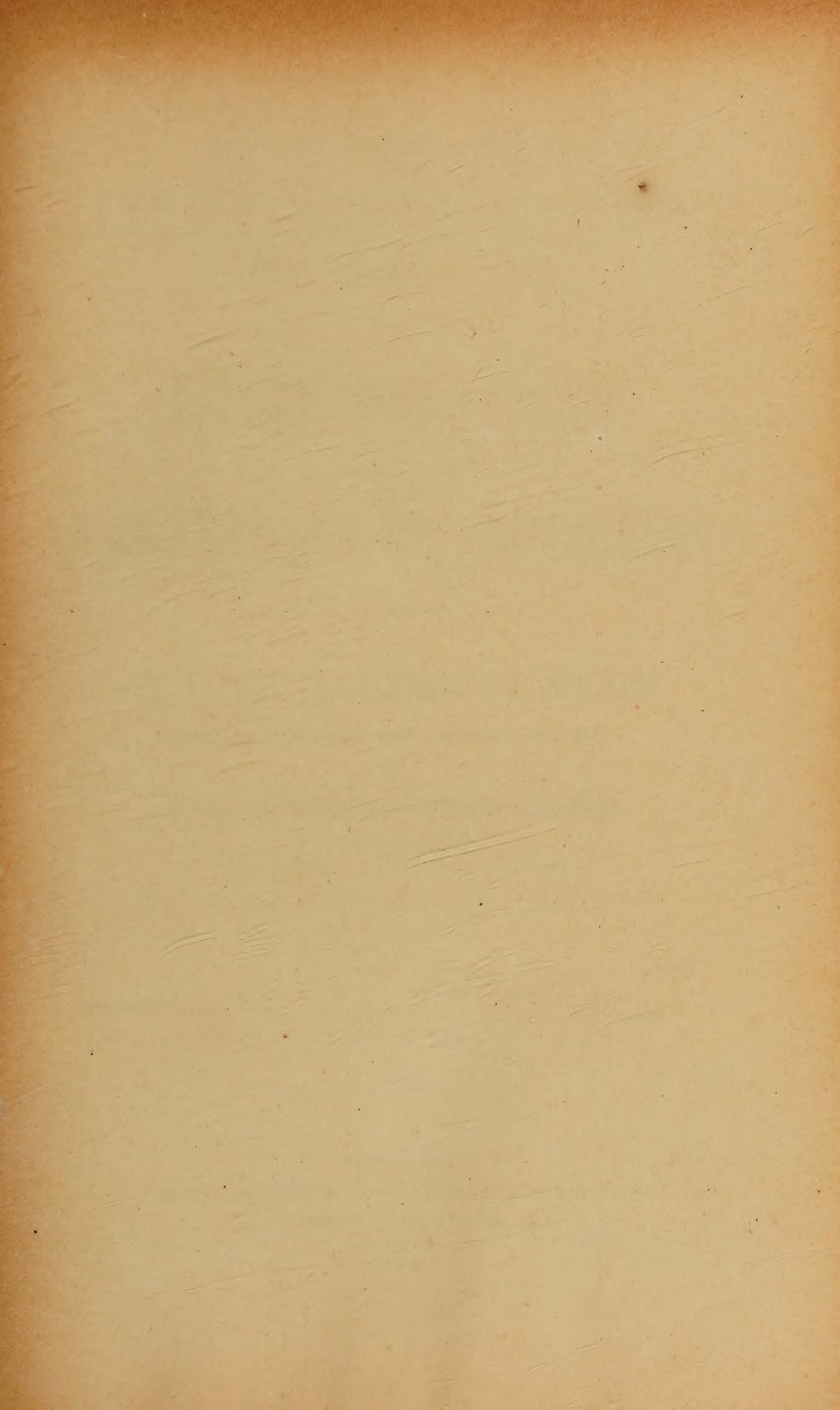
Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Bordeaux

Né à MAURIAC (Cantal), le 9 Août 1893.

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur	Président.
		W. DUBREUILH, professeur.....	Juges.
		DUPÉRIÉ, agrégé.....	
		MURATET, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE VICTOR CAMBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1923



UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 93

LA VOIE SOUS-CUTANÉE
DANS
L'ADMINISTRATION DES ARSÉNOBENZÈNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 28 Février 1923

PAR

Édouard-Narcisse-Célestin VIGNAL

Pharmacien de 1^{re} Classe

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Bordeaux

Né à MAURIAC (Cantal), le 9 Août 1893.

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur	Président.
		W. DUBREUILH, professeur.....	Juges.
		DUPÉRIÉ, agrégé	
		MURATET, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE VICTOR CABBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	ARNOZAN.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
Clinique chirurgicale.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
Clinique d'accouchements.....	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	DENUCÉ.
Anatomie.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS.
Anatomie.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie générale et histologie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Physiologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques.....	LE DANTEC.
Hygiène.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	W. DUBREULH.
Médecine légale et déontologie.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale.....	VERGER.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Chimie.....	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Botanique et matière médicale.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Pharmacie.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — GUYOT (Pathologie externe). — LABAT (Pharmacie).

CARLES (Thérapeutique et Pharmacologie). — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	N....	Médecine générale.....	CREYX.
Histologie.....	LACOSTE (chargé).	Maladies mentales.....	MICHELEAU.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Médecine légale.....	PERRENES.
Anatomie pathologique.....	MURATET.		LANDE.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS (chargé)	Chirurgie générale.....	ROCHER.
	N....		DUVERGEY.
Physique biologique et médicale.....	RÉCHOU.		PAPIN.
Chimie biologique et médicale.....	N....	Obstétrique.....	PÉRY.
	MAURIAC.	Ophtalmologie.....	FAUGÈRE.
Médecine générale.....	LEURET.	Pharmacie.....	TEULIÈRES.
	DUPÉRIÉ.		N....

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire.....	VENOT.	Démonstrations et Préparations pharmaceutiques.....	LABAT.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Chimie.....	RANGIER.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Pathologie interne.....	CREYX.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....			ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Témoignage de ma pieuse affection.

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A MES CAMARADES MORTS POUR LA FRANCE

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MÉDECIN-CHEF DE LA POUPONNIÈRE DE CHOLET

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*En reconnaissance de vos bonnes
leçons cliniques et de l'accueil que
j'ai toujours trouvé dans votre Ser-
vice de « Cholet ».*

MONSIEUR LE DOCTEUR W. DUBREUILH

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIKES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Hommage respectueux au Maître
qui par son enseignement si clair et
son érudition s'est efforcé de nous
rendre agréable la science parfois si
délicate de la dermatologie.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR G. PETGES

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

CHARGÉ DU COURS DE VÉNÉRÉOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DE GUERRE

Mon cher Maître,

Pendant les deux années passées près de vous, comme interne en pharmacie et comme étudiant en médecine au Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne, vous m'avez toujours témoigné une très bienveillante sympathie.

Vous avez bien voulu me confier l'étude d'une question qui vous est chère. J'aurais désiré que ce travail soit le reflet de votre enseignement, malgré ma déception, je tiens à déclarer qu'il vous appartient dans ce qu'il peut contenir de bien.

Permettez-moi de vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant aujourd'hui la présidence de cette thèse, et de vous exprimer ici les sentiments émus de ma profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Durant nos études, nous avons suivi quotidiennement pendant deux années les consultations du dispensaire de prophylaxie antivénérienne de la Ville et de la Faculté de Médecine. L'accueil que nous avons reçu, la compétence et le dévouement des maîtres qui président à la lutte contre la syphilis ont fait que, lors de notre thèse inaugurale, nous avons eu le désir de traiter un sujet se rattachant à cette maladie.

M. le Professeur PETGES a bien voulu nous confier ce travail qui comportait d'abord une étude comparative de l'élimination de l'arsenic après les injections intraveineuses et sous-cutanées ; nous nous sommes heurtés à des difficultés techniques telles que nous avons dû donner à notre thèse une orientation plus clinique que chimique.

Le vaste champ d'études qu'est le dispensaire ne nous a pas permis de recueillir un grand nombre d'observations d'accidents après injections sous-cutanées d'arsénobenzènes, parce qu'elles n'y sont pratiquées qu'exceptionnellement, le traitement normal étant l'injection intraveineuse. M. le Professeur PETGES, qui a inspiré, guidé ce travail, et nous a fourni les matériaux qui le composent, a bien voulu mettre à notre disposition quelques unes de ses observations personnelles, elles sont les documents les plus précieux de notre étude : qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

Nous remercions également M. le Docteur JOULIA, chef de clinique dermatologique, dont la collaboration nous a été

précieuse par la valeur de ses conseils donnés sous une forme si amicale ; M. le Docteur BOURSIER, qui a bien voulu nous confier une très intéressante observation ; MM. les internes qui se sont succédés dans ce service.

Nos remerciements vont aussi à nos Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté qui nous ont accueilli dans leur service. MM. les Professeurs ARNOZAN, CHAVANNAZ, LAGRANGE, VERGER, SABRAZÈS ; M. le Professeur agrégé DUPÉRIÉ, et tout spécialement M. le Docteur ROCAZ, auprès de qui nous avons passé deux ans à la pouponnière de Cholet : nous en profitons bien volontiers pour nous acquitter de l'immense dette de reconnaissance contractée envers tous en leur offrant un témoignage public de notre gratitude.

LA VOIE SOUS-CUTANÉE

DANS L'ADMINISTRATION DES ARSÉNOBENZÈNES



CHAPITRE PREMIER

Introduction et Historique.

L'avènement des arsénobenzènes, en 1905, a été une véritable révolution dans le traitement de la syphilis. Il ouvrait une voie féconde, tant au point de vue de la guérison rapide des accidents, condition capitale en matière de prophylaxie, que des possibilités de stérilisation de la maladie. Désormais, la disparition des accidents syphilitiques contagieux, le blanchiment, n'était plus une question de mois ni de semaines mais de jours.

Les esprits furent vite déroutés, car on tombait dans l'incertitude et l'inconnu ; partant d'une thérapeutique précise, réglée (les traitements intermittents successifs de Fournier) on se trouvait en face d'une arme nouvelle qui réclamait une tactique et une stratégie à déterminer.

En 1909, apparaissaient l'Hectine, l'Hectargyre et le 606, qui allaient détrôner l'atoxyl dont la toxicité spéciale vis-à-vis du nerf optique provoquait souvent l'amaurose. Le 606, plus stable, plus efficace, lancé par une réclame plus tapageuse, éclipsa pour un temps les autres sels de cette famille.

Les premières tentatives d'Erlich furent faites par voie intramusculaire et sous-cutanée ; elles aboutirent à un échec, les injections, trop douloureuses, provoquaient le plus souvent des escharres très difficiles à cicatriser.

La voie intraveineuse fut alors employée et bientôt perfectionnée grâce à la méthode des injections concentrées de Ravaut ; elle paraissait facile, elle était indolore, efficace et d'action très rapide ; mais cette voie peut présenter en certains cas des difficultés insurmontables chez le nouveau-né, l'enfant, et parfois chez les femmes.

La difficulté opératoire était cependant le moindre de tous les écueils. Ce médicament déchaîne des accidents variés, lointains ou précoces, et parmi ceux-ci la crise nitritoïde, décrite par M. Milian, en est un des plus redoutés.

Avec l'emploi du novarsénobenzol bien des incidents disparurent, mais la preuve reste acquise lorsque les accidents surviennent malgré une technique bien réglée, que le coupable est la médication.

Est-ce le médicament en soi ?

Est-ce la voie intraveineuse ?

Les séries défectueuses, « mal venues », comme il en a été signalées, donnent raison aux syphiligraphes qui accusent le médicament ; mais on a vu des doses équivalentes de deux séries bien différentes provoquer des crises graves, et des doses égales de produit d'une même série déclancher l'une une crise grave et l'autre être bien supportée.

Le médicament n'est pas le seul coupable, la voie intraveineuse pouvait avoir sa part de responsabilité dans la crise nitritoïde ; or la technique de cette voie est parfois délicate, les accidents locaux sont fréquents, son emploi est difficilement accepté par des praticiens peu entraînés, elle éveille en outre des responsabilités trop immédiates ; aussi, de plus en plus, on tend à employer la voie sous-cutanée ou intramusculaire avec des produits à peu près indolores.

Les spécialistes, rompus aux écueils des injections intraveineuses. ayant pesé ses avantages et ses inconvénients, y restent fidèles presque unanimement ; c'est que la voie sous-cutanée ou intramusculaire, si simple, si pratique, à la portée de tous, a aussi ses inconvénients. Après un « *temps perdu* », selon l'expression de M. Petges, de 3 à 4 heures, elle peut s'accompagner des mêmes accidents que l'injection intraveineuse et dans des conditions plus fâcheuses.

Nous ne saurions mieux faire, pour poser la question des injections sous-cutanées des arsénobenzènes, qui fait l'objet de ce travail inspiré et dirigé par M. le Professeur Petges, que de citer la communication qu'il a faite à ce sujet au Congrès de Dermatologie et de Syphiligraphie de 1922.

« Qu'on le veuille ou non, la question de l'abandon des injections intraveineuses d'arsénobenzènes est posée ; il se produit depuis deux ans une évolution indéniable en faveur de la voie sous-cutanée et intramusculaire que M. Balzer a le mérite d'avoir préconisée. Les praticiens tendent de plus en plus à l'adopter parce qu'elle est facile et écarte, leur a-t-on dit, les craintes d'accidents. Même des spécialistes, même des chirurgiens, habitués aux responsabilités, ne veulent plus entendre parler de l'injection intraveineuse après avoir observé une crise nitritoïde sévère et en particulier la crise blanche syncopale : j'en connais, non des moindres.

» C'est qu'en effet l'injection sous-cutanée ou intramusculaire, pratiquée convenablement, est peu ou pas douloureuse même à fortes doses, de 0,06 à 0,60 et même 0,66 et 0,72, comme je l'emploie couramment.

» Elle a le très grand avantage de permettre au spécialiste consultant de faire appliquer un traitement complet novarsénical par le praticien lui-même, cet avantage est considérable.

» Ne s'accompagne-t-il pas de quelques inconvénients ? La Société médicale des hôpitaux de Paris, entre autres, en a donné récemment les échos avec MM. Milian, Sezary, Boidin, Pinard.

» Bien entendu, je ne vise que les injections pratiquées avec les produits tels que les novarsénobenzols des diverses marques, le sulfarsénol, sans préjuger des résultats analogues ou différents produits par un composé nouveau actuellement étudié par MM. Jeanselme, Pomaret, Bloch, Bertin, l'amino-arséno-phénol, ou 132, dont l'administration normale serait la voie intramusculaire et qui paraît plein de promesses, qui en tout cas ouvre une voie nouvelle.

» J'ai voulu me faire une opinion et j'ai traité par voie sous-cutanée ou intramusculaire 57 malades depuis août 1920 ; voici mes résultats.

» Tout d'abord, que vaut la voie sous-cutanée au point de vue thérapeutique ? Pendant la période préhumorale primaire, chez les malades pris au début du chancre, à la période de diagnostic microscopique, les résultats sont identiques à ceux de la voie intraveineuse : la réaction de Bordet-Wassermann reste négative, et j'ai six cas traités entre août 1920 et mai 1922 chez lesquels toute l'apparence de guérison est obtenue. Chez les primaires traités vers le 8^e, 12^e jour du début du chancre, à la période préhumorale aussi, chez lesquels il existe déjà une réaction ganglionnaire de voisinage, mes résultats sont les mêmes que ceux de MM. Tzanck et Dohen, avec une apparition transitoire de Bordet-Wassermann positive vers le 20^e, 25^e jour.

» C'est que, d'après mes observations faites au jour le jour, l'action thérapeutique objective ne se manifeste, dans la voie sous-cutanée, qu'après un retard de 3 à 4 jours sur celle de la voie intraveineuse habituelle ; ce « temps perdu » est sans doute la cause de cette réaction positive éphémère, que le traitement corrige dès qu'il est amorcé. Dans la syphilis secondaire et tertiaire, ce temps perdu est

d'environ 6 à 8 jours, puis les choses se passent ensuite comme avec l'injection intraveineuse.

Les incidents, poussées fébriles, céphalée, malaises, érythrodermie, m'ont paru identiques ; je n'ai pas observé de cas d'ictères chez 57 malades ayant reçu de dix à douze injections de sulfarsénol de 0,06 à 0,72. Les intolérants intraveineux le sont souvent aussi pour les autres voies.

Mais, chez trois de mes malades, trois ou quatre heures après l'injection (la 3^e à 0,24 ou 0,30 avec le sulfarsénol. chez deux malades ; la 3^e avec 0,45 de novarsénobenzol chez un autre), est survenu une crise nitritoïde sévère, avec état comateux de deux à trois heures de durée ; l'une d'elle, observée par M. le Professeur Arnozan, a eu des allures graves chez un intolérant antérieur au 914 intraveineux. J'en ai recueilli quatre autres observations qui ont été signalées par des confrères.

» Or, qu'arrive-t-il en pareil cas ? C'est qu'au lieu de se passer sous les yeux du médecin, armé pour traiter, et averti de ce qui peut survenir, elles se produisent plusieurs heures après, hors la présence du médecin, alors que les patients sont seuls ou livrés à des personnes ou à des confrères non avertis de la cause des accidents, sans moyen de les traiter.

» Le risque de l'injection intraveineuse est donc plus loyal parce que plus immédiat ; il est plus ennuyeux pour le médecin, moins grave pour le malade.

» J'ai observé également chez un malade les grands accidents encéphalitiques du 3^e jour, guéris heureusement par un traitement adrénaliné convenable (1). »

.....

(1) G. PETGES. — Les injections sous-cutanées et intramusculaires d'arsénobenzènes : avantages, incidents, accidents, dangers. (Communication au 1^{er} Congrès des Dermatologistes et Siphiligraphes de langue française, Paris, 6 Juin 1922.)

Dans la suite, les observations de M. Petges lui ont confirmé cette opinion. (1)

Notre thèse, qui est une étude comparative des deux méthodes, intraveineuse et sous-cutanée, comprend cinq parties :

1° Les divers arsénobenzènes.

(Leurs modes d'administration, leur transformation dans l'organisme, leur élimination.)

2° Les voies d'administration.

A. — La voie intraveineuse, ses inconvénients, ses dangers.

B. — La voie sous-cutanée.

a) Sa technique.

b) Observations cliniques.

Résultats thérapeutiques obtenus.

Résultats sérologiques : 1° A la période pré-humorale ; 2° A la période humorale.

c) Sa tolérance.

3° Les incidents et accidents consécutifs aux injections sous-cutanées d'arsénobenzènes.

4° Discussion.

5° Conclusions.

(1) G. PETGES. — Les injections sous-cutanées et intramusculaires d'arsénobenzènes.
(*Paris Médical*, Février 1923.)

CHAPITRE II

Les divers Arsénobenzènes.

Depuis l'apparition du 606, de nombreux sels ont été étudiés et utilisés. On retrouve presque toujours chez eux le noyau dioxydiamino-arsénobenzol du 606.

MM. Mouneyrat et Balzer introduisant un radical sulfo-conjugué dans le noyau phénol-arsénique de l'atoxyl donnent l'Hectine qui, combiné au mercure, devient l'Hectargyre.

M. Danysz arrive au luargol en combinant, au noyau dioxydiamino-arsénobenzol, le bromure d'argent et l'antimoine, puis au disodoluargol qui est un luargol disodique.

En 1913, M. Mouneyrat lance le galy, ou diarsénobenzène diphosphoaminé.

C'est Erlich qui met au point le 914, en fixant un radical sulfoxylé sodé au noyau du 606.

En 1919, Lenhoff Wyld, Lewy Bing et Gerlay introduisent en thérapeutique le sulfarsénol, 606 dont les deux fonctions aminées sont bloquées par des chaînes méthyl sulfureuses sodées.

En 1922, MM. Jeanselme et Pomaret, reprenant l'étude du 592 d'Erlich, l'amino-arsénophénol, arrivent à la préparation 132 de Pomaret, dont la voie normale d'introduction est la voie intramusculaire. Dans notre étude, nous ne toucherons en rien la question du 132, qui paraît être un produit de grand avenir encore à l'étude et sur lequel nous n'avons aucune critique à faire.

Modes d'administration.

La diversité des sels a amené des techniques différentes; les injections intraveineuses n'ont pas été les seules utilisées; à côté d'elles, nous voyons employer la voie intramusculaire et sous-cutanée, la voie rectale, intrarachidienne et très exceptionnellement même la voie intracrânienne.

L'inconstance des résultats thérapeutiques de ces trois dernières voies, reconnue par la plupart des médecins qui les ont expérimentées, a fait qu'aujourd'hui subsistent seules les voies intraveineuses, intramusculaires ou sous-cutanées.

Transformations subies dans l'organisme.

Une fois introduits dans l'organisme, les arsénobenzènes subissent des transformations complexes que les travaux de Fleig (de Montpellier), et de Danysz nous ont appris à connaître.

Certains, le 606 et le luargol, donnent avec l'acide carbonique libre et le biphosphate de chaux des composés d'abord insolubles; ces composés, en présence des bases organiques contenues dans le plasma et englobés par les leucocytes se solubilisent, grâce à des anticorps spéciaux, les lysines, en donnant des produits nouveaux qui agiront sur le tréponème, soit en le détruisant, soit en réduisant sa propriété reproductrice.

Le novarsénobenzol et le sulfarsénol, qui ne sont pas influencés par l'acide carbonique, le bicarbonate de soude, le chlorure de sodium, et qui ne forment que très lentement, avec le biphosphate de chaux, des composés insolubles seront, le plus souvent, utilisés avant d'avoir le temps de s'insolubiliser.

Elimination.

L'élimination des arsénobenzènes a été étudiée par MM. Jeanselme et Beugrand, Fleig, Danysz, Bornstein, Le Châtelier et Galonnier, Duret. Si nous comparons les courbes d'élimination de l'arsenic par les voies urinaires, nous voyons que, quel que soit le produit injecté, la courbe est à peu près la même pour un même mode d'injection.

A la suite d'injections intraveineuses, l'arsenic apparaît dans l'urine dès la première heure ; la quantité d'arsenic éliminé croît dans le cours de la première journée, passe par un maximum et décroît rapidement les 3^e et 4^e jour jusqu'au 7^e, où elle devient presque nulle.

Après les injections intramusculaires d'arsénobenzènes, l'arsenic n'apparaît dans l'urine que vers la fin de la deuxième heure, le maximum d'élimination se fait vers le 2^e jour puis la courbe décroît jusqu'au 8^e jour ; à ce moment, la quantité d'arsenic éliminé devient presque inappréciable.

Cette étude du métabolisme des composés organiques d'arsenic, employés en thérapeutique antisypilitique, vient d'être reprise par MM. les Docteurs Levy Bing et Ferond, dont le mémoire est en cours de publication dans les *Annales des maladies vénériennes* (janvier 1923). Ces auteurs exposent d'abord les difficultés des méthodes employées et les causes d'erreurs dues :

1°) A l'absence complète de réactions types, spécifiques non seulement d'un corps donné ou voisin, mais même d'un ensemble de corps à fonctions identiques ;

2°) A ce que les réactions colorimétriques employées, très sensibles, réagissent parfois colorimétriquement avec les autres corps éliminés, étrangers aux arsénicaux recherchés ;

3°) A ce que l'arsenic métalloïdique, mis en évidence par l'appareil de Marsh, après destruction des matières organiques, ne donne pas une idée réelle de l'élimination des arsénobenzènes, car l'architecture moléculaire de ces corps est complètement détruite ; on dose ainsi l'arsenic lui-même et non les composés organiques complexes sous la forme desquels il est éliminé.

MM. Levy Bing et Ferond ont fait leur étude sur une jeune femme de 25 ans ; ne prenant qu'un sujet, ils évitent ainsi de « comparer les éliminations diverses chez des sujets divers, ce qui est la règle dans les expériences antérieures ». Ils ont de plus étudié préalablement chez leur sujet la physiopathologie de ses reins, de son foie, de son tractus digestif ; précautions essentielles que nous n'avons jamais vu prendre avant eux.

Les courbes d'élimination ont été dressées après l'introduction des arsénobenzènes par voie intraveineuse, intramusculaire, stomacale, intestinale, vaginale, par la peau. Nous ne croyons mieux faire, n'ayant pu nous même mener à bien un travail aussi complexe, que de renvoyer le lecteur au mémoire original, bien que l'auteur ait employé pour ces travaux une méthode colorimétrique qu'il indique lui-même comme non rigoureuse, le dosage s'effectuant directement dans l'urine, milieu essentiellement coloré et complexe.

Les recherches de MM. Morel et Moriquand, de L. Garnier, Roussin, Brouardel et Pouchet, ont démontré qu'une grande quantité d'arsenic s'élimine par les autres voies naturelles d'excrétion, poils, ongles, sueurs, etc.

M. Danysz a prouvé que le rapport entre la quantité éliminé par les urines et celle éliminée par les matières fécales était variable avec les sujets et soumis à aucun coefficient spécial.

Il résulte en outre de ces études que l'arsenic retenu par l'organisme est minime « se fixe au hasard, dit M. le Professeur Jeanselme, et l'on ignore quel est le déterminisme qui préside à sa localisation. »

Quant à la valeur thérapeutique des arsénobenzènes, elle est aujourd'hui incontestée et le cadre de ce travail ne nous permet pas d'insister sur la prodigieuse efficacité de ces sels, qui est jugée.

CHAPITRE III

Voies d'administration des Arsénobenzènes.

L'efficacité des arsénobenzènes est considérable ; mais, quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme, un composé médicamenteux aussi actif est parfois dangereux, et comporte les aléas de tous produits thérapeutiques, soit par idiosyncrasie, soit par lui-même, soit par le véhicule qui permet de l'administrer.

L'idiosyncrasie ou l'intoxication par les arsénobenzènes aboutissent à provoquer des accidents légers, fugaces, précoces ou graves, prolongés, tardifs. Ils sont bien connus, nous ne les décrivons pas, leur description se trouvant actuellement dans tous les ouvrages traitant de la syphilis, mais un fait domine, c'est que, quel que soit la voie utilisée, le véhicule employé, ces incidents ou ces accidents sont tous calqués les uns sur les autres.

Nous allons étudier ces manifestations en fonction de chacune des deux voies utilisées et essayer d'établir celle qui offre le moins d'inconvénients.

A. — La voie intraveineuse : ses inconvénients, ses dangers.

L'injection intraveineuse est la plus active des injections, elle est donc le procédé de choix ; mais elle est la plus délicate et la plus difficile de toutes.

Elle nécessite un bon matériel, une bonne aiguille pas trop fine et piquant bien, un garrot, et surtout une certaine habitude, qui s'acquiert par la pratique, mais qui est fonction de l'habileté de chacun.

La méthode paraît simple quant à sa technique. Elle est presque inapplicable chez le nouveau-né. Ponctionner un sinus longitudinal à travers la fontanelle antérieure est un acte dramatique que les parents ne tolèrent pas toujours, abstraction faite de la difficulté. Une nouvelle technique, publiée par M. le Docteur Blechmann, consiste à pratiquer l'injection dans la veine jugulaire externe du nourrisson ; malgré tous les avantages dont parle l'auteur, les praticiens ne semblent pas vouloir adopter cette méthode.

Les ponctions des veines épicroâniennes ou dorsales du pied exigent, chez les jeunes enfants, un cathétérisme très délicat. La recherche des veines superficielles du bras est difficile et pour certains leur découverte a nécessité leur dissection sous anesthésie générale.

Une injection intraveineuse est presque toujours facile chez l'adulte, pour un médecin expérimenté. Il est cependant des veines filiformes qui se dissimulent dans le tissu adipeux surtout chez la femme.

Ces difficultés de l'injection intraveineuse comptent peu à la vérité ; mais les accidents provoqués par les arsénobenzènes ont bien souvent fait abandonner cette méthode par les praticiens. Ces accidents peuvent être immédiats ou à distance.

Correctement faite, l'injection intraveineuse ne donne lieu à aucun accident local ; mais il peut arriver que quelques gouttes de la solution passent dans le tissu péri-veineux ; le malade éprouve alors une pénible sensation de brûlure et l'élément douleur ne résume pas toujours les conséquences de cette fausse route ; des escharres sérieuses peuvent en résulter, nous en avons constaté une encore ces derniers jours. Voulant nous rendre compte si l'acidité ou l'alcalinité du produit entraient en jeu dans la détermi-

nation de cette escharre, nous avons pris une ampoule de même dose, de même produit, de la série correspondante, et avons trouvé un produit acide à la phénol-phtaléine qui nécessitait pour sa neutralisation 1 cc. 5 de soude N/10 ; mais le produit était neutre au tournesol. Il n'y avait donc rien de particulier à ce novarsénobenzol.

Sans insister, on peut rappeler comme accidents rares les perforations d'artères sous-jacentes et la détermination accidentelle d'anévrismes artérioso-veineux.

Les accidents dont nous venons de parler sont évitables ; il n'en est pas de même de la crise nitritoïde, de l'apoplexie séreuse, de l'ictère, des manifestations cutanées, des hémorragies tardives.

La crise nitritoïde ! Nous touchons un des problèmes les plus complexes et le plus sérieux de la question. Une crise nitritoïde est impressionnante, parfois grave, rarement mortelle. En face d'elle, l'état d'âme du médecin rappelle celui du chirurgien à la recherche perpétuelle d'un anesthésique inoffensif.

Shock endoveineux, hémoclasique, colloïdoclasique, flocculation, toutes les hypothèses ont été émises et si la thérapeutique permet de combattre efficacement cette crise, le dernier mot de ce troublant phénomène reste à dire.

MM. Flieg et Danysz l'ont particulièrement étudiée et nous nous en tiendrons aux explications que M. Danysz en a donné dans sa communication à l'Académie des Sciences de novembre 1916. « Ces accidents résultent de la formation dans le plasma sanguin des malades, au contact des arsénobenzènes injectés, de précipités formant des embolies des capillaires. S'ils se dissolvent à la faveur de certaines bases dérivées des acides aminés, les accidents prennent fin rapidement ; si au contraire les accidents se prolongent plusieurs jours en s'aggravant pour aboutir aux crises épileptiformes et au coma mortel, c'est que la quantité de produits précipités contenus dans le plasma est telle que les précipités réalisés ne peuvent plus se dissoudre. »

Les crises nitritoïdes sont-elles fréquentes ? Nous avons consulté les fiches de 8.000 syphilitiques traités par le novarsénobenzol. Nous avons établi le pourcentage des crises non par rapport au nombre d'injections pratiquées mais par rapport au nombre de malades traités. La crise nitritoïde, en effet, n'est pas fonction de la dose injectée, une dose de 0,15 peut déterminer une crise grave, une dose de 0,90 un malaise sans importance ; elle survient souvent après la deuxième, la troisième injection. Le coefficient de susceptibilité personnelle qui entre en jeu peut varier, chez un même individu, avec la période de la maladie, la salification du plasma sanguin, et tel sujet ayant supporté sans aucun trouble une première série complète, peut ne pas supporter une deuxième ou troisième série ; c'est pourquoi une statistique basée sur le nombre d'injections serait, à notre avis, entâchée d'erreurs.

Voici le résultat de nos recherches dans les documents qui nous ont été fournis par M. le Professeur Petges, au dispensaire de prophylaxie.

Chez les hommes, la proportion est de 8 %

Chez les femmes, elle est de..... 14 %

Par crise nitritoïde, nous ne voulons pas désigner spécialement la forme nitritoïde propre avec angoisse et état vultueux aboutissant parfois à la syncope blanche, mais nous englobons les ébauches de crises répétées qui ont provoqué chez les malades l'abandon du traitement par les arsénobenzènes.

Pour éviter les crises nitritoïdes, plusieurs précautions ont été préconisées.

1°) Injecter très lentement et éviter les solutions concentrées qui entraînent toujours une injection rapide.

2°) Pratiquer l'injection dans les veines périphériques, dorsales du pied par exemple (ce moyen ne nous a pas paru très efficace).

3°) Diluer le liquide à injecter en le brassant avec le sang dans le cours de l'injection par suite d'aspirations et de poussées.

4°) Avoir recours à l'adrénaline comme moyen préventif.

5°) Alcaliniser l'organisme par des doses copieuses de bicarbonate de soude.

La crise nitritoïde n'est généralement pas mortelle, l'apoplexie séreuse est toujours très grave. Cet accident aurait la même cause que la crise nitritoïde ; mais il existe une période de répit, une sorte « d'intervalle libre » de deux à trois jours (qui doit probablement résulter du fait suivant : une première fixation anormale du médicament doit placer les éléments anatomiques à l'état de moindre résistance, une deuxième mise en liberté de précipités rendus alors solubles produirait l'effet d'injection déchainante). L'adrénaline, qui est efficace et dans la crise nitritoïde et dans l'apoplexie séreuse, semblerait confirmer l'idée d'une même origine à ces deux accidents.

Au cours d'une syphilis traitée par les arsénobenzènes et en particulier le 914, il peut se produire un accident, assez remarquable par son mode d'apparition et d'évolution ; nous voulons parler de l'ictère. Il existe deux types d'ictère : un ictère immédiat ou précoce, de caractère aigu, et un ictère tardif à évolution lente. M. Milian a particulièrement étudié ces ictères arsénobenzéniques.

Si tous les esprits sont d'accord sur la forme et l'évolution clinique de ces accidents, il n'en est pas de même de leur pathogénie. Les opinions les plus opposées sont en cours actuellement et sont soutenues avec une égale ardeur ; nous pouvons les ramener à trois.

Il peut s'agir :

1°) D'action nocive médicamenteuse pure et simple ;

2°) D'une infection syphilitique pure (hépato-récidive, réaction congestive locale hépatique, réaction d'Herxheimer au niveau du foie) ;

3°) L'arsenic peut traumatiser le foie, le placer en état de moindre résistance et l'évolution d'un processus infectieux quelconque, en puissance, déclancher l'ictère.

Nous n'insisterons pas sur les accidents de neuro-récidives ; il est aujourd'hui admis par tous les auteurs que la vérole est seule responsable de ces accidents et qu'un traitement écourté favorise leur apparition. « La neuro-récidive, dit M. Emery, est un accident syphilitique survenant principalement en période secondaire, quelquefois assez longtemps après la fin des injections et consistant en une brusque mise en activité d'un foyer de tréponèmes profondément fixés à tel point qu'un traitement antérieur insuffisant n'a pu le stériliser entièrement, et qu'avec le temps ce foyer évolue pour son propre compte avec la virulence d'une syphilis neuve ».

Les manifestations cutanées, en tant qu'accidents du traitement, sont généralement bénignes ; il existe cependant quelques formes graves, à type hémorragique (hémorragies gingivales, épistaxis, métrorragie), qui exigent la suppression ou tout au moins la suspension prolongée du traitement.

B. — La voie sous-cutanée.

Les craintes, les difficultés, les accidents, les dangers des injections intraveineuses, ont naturellement aiguillé les praticiens vers la recherche d'une voie plus simple, plus commode, plus inoffensive, au pouvoir curatif aussi intense ; c'est la voie sous-cutanée qui semble avoir retenu leur choix.

Dans la première partie de ce travail, nous avons cité

les principaux sels utilisés ; si nous suivons l'ordre de leur apparition, nous voyons que de plus en plus les efforts des chimistes tendent à doter la thérapeutique de produits pouvant être utilisés par la voie sous-cutanée ou intramusculaire ; mais quels qu'ils soient, leur utilisation à des doses élevées nécessite le plus souvent l'emploi d'un solvant anesthésique, aussi serons nous amenés, dans l'exposé de la technique, à parler du choix de ce solvant. Nous donnerons ensuite des observations prouvant la valeur thérapeutique de cette méthode ; nous discuterons ces questions dans l'ordre suivant :

- a) Technique des injections sous-cutanées ;
- b) Observations cliniques : résultats thérapeutiques, résultats sérologiques ;
- c) Tolérance de cette méthode.

a. — *Sa technique.*

Il faut avant tout des sels indolores, ou douloureux au minimum, ne provoquant pas de réactions cellulaires, curatifs et sans danger immédiat ou tardif, et d'efficacité éprouvée.

L'élément douleur peut être supprimé de deux façons : ou employer un dissolvant anesthésique, ou rendre le sel indolore en transformant sa molécule elle-même, tout en lui conservant sa valeur thérapeutique. Les deux procédés ont été employés. Le premier, qui est de beaucoup le moins élégant, semble aujourd'hui le plus répandu.

C'est à M. Balzer que revient le mérite d'avoir le premier mis au point la question des injections sous-cutanées de novarsénobenzol. Les dissolvants anesthésiques sont nombreux ; le plus simple, mais aussi le moins efficace, consiste en une solution de cocaïne synthétique (novocaïne, stovaïne, syncaïne, allocaïne, urocaïne) à 1 % dont on prélève 1 à 2 centimètres cubes suivant les doses et la nature

du médicament employé ; c'est la méthode de M. Poulard. Les dissolvants plus complexes, spécialisés pour la plupart, sont à base de glucose, acide phénique, gaïacol, benzoate de soude et cocaïne synthétique.

Formule de MM. Balzer et Beauxis Lagrave :

Gaïacol cristallisé.....	0 gr. 02
Stovaïne.....	0 gr. 01
Glucose pur, en solution à 125 % q. s. p....	1 cc.

Formule de M. Dumonthiers :

Gaïacol.....	0 gr. 15
Stovaïne.....	0 gr. 02
Camphre.....	0 gr. 05
Glucose en solution hypertonique q. s. q....	1 cc.

Formule de M. Balzer employée avec le galyl :

Galyl.....	0 gr. 20
Chlorhydrate de Stovaïne.....	0 gr. 005
Phénol.....	0 gr. 02
Glucose.....	1 gr.
Eau distillée.....	2 cc.

Le solvant Corbière, dont la formule varie peu de la précédente, nous a paru un des meilleurs.

Les injections d'émulsions huileuses d'arsénobenzènes ont été essayées par M. Lafay ; elles paraissent aujourd'hui abandonnées.

La transformation du sel injectable était plus difficile. Il fallait un sel à réaction neutre ou à peu près, qui fut stable et non toxique, empêcher les fonctions aminées de donner des produits d'addition annulant l'effet du médicament. Tous ces problèmes de chimie pure ont été résolus et de l'atoxyl au sulfarsénol nous parcourons la gamme des produits de plus en plus stables et mieux supportés (abstraction faite du 132 de M. Pomaret, dont il n'est pas question dans cette étude).

Nous avons pu employer tous les produits : novarsénobenzol en injections sous-cutanées ou intramusculaires,

soit par méthode de M. Poulard (solution de novocaïne) pour les petites doses ; soit les solutions sucrées, selon la méthode de M. Balzer ; soit les solutions huileuses. Toutes ces méthodes sont bonnes pour les petites doses ; mais aucune ne permet d'employer les grosses doses et nul sel n'est aussi bien toléré que le sulfarsénol que l'on peut injecter avec le minimum de douleur, compatible avec le travail, jusqu'aux doses de 0,72 et même 0,78 (qui correspondraient à 1 gr. 08 et 1 gr. 17 de 914).

Donner aujourd'hui la technique des injections sous-cutanées d'arsénobenzènes paraît un peu simpliste ; que ce soit du sulfarsénol ou un N.A.B. (1) quelconque, l'injection se fait comme celle de cacodylate de soude ou d'huile camphrée, c'est la banale « piqûre sous la peau » que tout le monde pratique même en dehors du monde médical.

Il est cependant quelques précautions à prendre en dehors des règles d'une asepsie rigoureuse. Le liquide doit être de préférence injecté dans la profondeur du tissu cellulaire lâche, en dehors mais près de l'aponévrose.

Le grand point est de ne pas injecter le liquide dans une veine ou une artère ; dans le premier cas les conséquences peuvent être très graves car ici il ne s'agit pas seulement d'une solution d'arsénobenzène mais d'une solution contenant de la novocaïne, du gaïacol, du phénol, dans d'autre cas du camphre ; l'injection intraveineuse d'une telle solution serait susceptible d'entraîner les accidents les plus dramatiques, pouvant aller jusqu'à la mort ; l'injection intra-artérielle pourrait provoquer des nécroses massives.

Les précautions à prendre sont les suivantes :

a) Pour éviter une douleur et une réaction inutile, il convient d'aspirer le dissolvant avec une aiguille qui ne servira pas à l'injection et qui entraînerait par ses parois

(1) N.A.B. = Novarsénobenzol.

et son canal de l'arsénobenzol en solution dans le derme ; l'injection se fera avec une deuxième aiguille.

b) Pour s'assurer que l'aiguille n'a pas perforé une artère ou une veine, il convient de la planter dans la zone choisie avant d'avoir préparé la solution, ce qui donnerait au sang le temps d'apparaître, et lorsque la seringue est raccordée à l'aiguille de faire une légère aspiration avant de pousser le liquide ; c'est cette technique que M. Petges ne cesse de préconiser à ses élèves.

Les injections sous-cutanées, sans nécessiter des lieux d'élection aussi formels que les intramusculaires, sont cependant avantageusement pratiquées dans les mêmes régions qui nous paraissent les plus favorables parce qu'à l'abri des chocs, des mouvements.

Bien souvent avec le sulfarsénol nous n'avons pris aucun solvant anesthésique ; quand le sujet le demandait nous avons ajouté à la dissolution du sel une solution de novocaïne à 1 % dont un centimètre cube suffit jusqu'à 0 gr. 30 et deux centimètres cubes pour les doses plus élevées. C'est sa grande tolérance locale qui a fait que le plus souvent nous avons employé ce dernier produit. Les doses injectées ont été progressives de 0,06 à 0,72 ; les injections ont été pratiquées tous les quatre jours de 0,06 à 0,30 et tous les 8 jours de 0,30 à 0,60 et plus. Quant à la concentration de la solution injectée, elle a été de 0,06 à 0,18 par centimètre cube de dissolvant.

Les injections sont peu ou pas douloureuses : légère meurtrissure et engourdissement de la région intéressée ; mais ces phénomènes sont de courte durée, ils ont le plus souvent disparu avant que le malade ne quitte la salle de consultations ; jamais un malade ne s'est plaint d'avoir été obligé d'abandonner son travail.

b. — Observations cliniques.

Pour éviter la monotonie d'une longue énumération, pour pouvoir insister sur l'action des injections sous-cutanées d'arsénobenzènes, sur la réaction de Bordet-Wassermann, sur la tolérance du médicament et ses accidents, nous ne mentionnerons dans ce chapitre qu'une ou deux observations de malades traités à chacune des périodes de la syphilis. Le but de notre thèse est surtout d'étudier si la voie sous-cutanée présente les mêmes inconvénients, les mêmes dangers, des inconvénients ou des dangers atténués, ou met à l'abri de ces inconvénients et de ces dangers, beaucoup plus que d'étudier la valeur thérapeutique de la méthode sous-cutanée ou intramusculaire.

Nous serons très bref sur la valeur thérapeutique car cette question nous paraît être tranchée par les constatations de MM. Bernard, Duhot, Durœux, Emery, Galonnier, Petges, Tzanck et Dohen.

Il semble que par la méthode sous-cutanée aussi bien que par la voie intraveineuse on ait obtenu, sans discussion possible, non seulement la disparition rapide des accidents à toutes les périodes, mais la stérilisation de la syphilis à la période préhumorale, la guérison clinique et sérologique dans les cas de syphilis traitée plus tardivement lorsque la réaction de Bordet-Wassermann est positive.

OBSERVATION I. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivenérienne.)

Syphilis primaire. — Traitement par injections de sulfarsénol sous-cutané (bien supporté).

Stéphan M..., 26 ans, employé de commerce.

4 juillet 1922. — Chancre induré du fourreau de la grandeur d'une pièce de un franc. Polyadénopathie inguinale bilatérale marquée.

Le début du chancre daterait de trois semaines environ.

Examen microscopique (méthode Fontana Tribondeau). —

Nombreux tréponèmes.

Examen à l'ultra-microscope. — Nombreux tréponèmes.

Urines. — Pas d'albumine.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Le malade reçoit en injections sous-cutanées de sulfarsénol :

4 Juillet 1922.	0 gr. 06
7 » » Rares tréponèmes à l'ultra-microscope.....	0 gr. 12
11 » » Nous ne trouvons plus de tréponèmes.....	0 gr. 18
18 » » Le chancre s'est nettement modifié.....	0 gr. 24
19 » » Il a diminué de moitié.....	0 gr. 30
1 ^{er} Août » Il est en voie d'épidermisation.....	0 gr. 42
8 » » L'ulcération est complètement cicatrisée.....	0 gr. 48
16 » » 	0 gr. 54
22 » » 	0 gr. 60
29 » » 	0 gr. 60
5 Sept. » 	0 gr. 60
TOTAL.....	4 gr. 14

Le malade a parfaitement supporté le traitement ; il n'a présenté aucune réaction locale ni le moindre nodule induré.

22 septembre. — La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Après un repos de deux mois pendant lesquels le malade a pris 60 pilules de protoïodure de mercure à 0,05, on recommence le 10 novembre une nouvelle série.

La réaction de Bordet-Wassermann reste négative.

OBSERVATION II. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Syphilis primaire. — Traitement par injections de sulfarsénol sous-cutané (bien supporté).

Alice M..., 23 ans.

Le 26 octobre 1921. — Chancre induré du col utérin.

Examen des urines. — Albumine : néant.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Le 29 octobre. — N.A.B. intraveineux 0 gr. 15.

La malade est très fatiguée pendant les deux jours qui suivent l'injection. De la céphalée et des vomissements motivent un changement de traitement : série de 5 injections de cyanure de mercure de 1 centigramme intraveineux.

12 Nov. 1921.	Sulfarsénol sous-cutané	0 gr. 06
16 » »		0 gr. 12
19 » »		0 gr. 12
23 » »	L'ulcération se modifie et semble rétrocéder..	0 gr. 24
27 » »		0 gr. 30
3 Déc. »		0 gr. 36
10 » »	L'ulcération a presque disparu.....	0 gr. 42
17 » »		0 gr. 48
24 » »		0 gr. 48
31 » »	L'ulcération est cicatrisée.....	0 gr. 54
14 Janvier 1922.		0 gr. 60

La malade sort de l'hôpital le 20 janvier 1922 ; elle ne revient que le 6 septembre 1922, sans aucune lésion.

Réaction de Bordet-Wassermann +.

9 Sept. 1922.	Sulfarsénol sous-cutané	0 gr. 18
4 Octobre »		0 gr. 18
14 » »		0 gr. 24

La malade continue à recevoir des injections sous-cutanées du même produit sans aucune fatigue ni réaction locale.

OBSERVATION III. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOLIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Syphilis secondaire. — Traitement par injections de sulfarsénol sous-cutané (bien supporté).

Pierre C..., 53 ans, manœuvre. Marié.

23 août 1921. — Syphilis secondaire. Présente une roséole en voie de disparition, des plaques muqueuses des amygdales et de la face interne des joues, des syphilides circonscrites croûteuses du cuir chevelu, des plaques muqueuses du prépuce et du scrotum.

Polyadénopathie volumineuse généralisée.

Examen des urines. — Traces nettes d'albumine.

En raison de l'âge, de l'état du malade affaibli, des traces d'albumine, le traitement par les injections de sulfarsénol sous-cutané est préféré.

23 Août 1921.	0 gr. 06
26 " "	0 gr. 12
31 " "	0 gr. 18
3 Sept. "	0 gr. 24
7 " "	Les plaques muqueuses des faces internes des joues ont disparu, ainsi que celles du prépuce et du scrotum..... 0 gr. 30
14 " "	0 gr. 36
23 " "	0 gr. 42
28 " "	Les syphilides du cuir chevelu sont cicatrisées. 0 gr. 48
5 Octobre "	0 gr. 54
12 " "	Il ne reste de tous les accidents que des traces légèrement pigmentées sur le front 0 gr. 60
19 " "	0 gr. 60

Le malade ne s'est jamais plaint du traitement.

Du 19 octobre 1921 au 25 janvier 1922 il prend 60 pilules de Ricord.

Le 25 janvier 1922, M. C... revient sans aucun accident et en parfait état de santé.

Examen des urines. — Pas d'albumine.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

1 ^{er} Février 1922.	Sulfarsénol sous-cutané	0 gr. 12
8 » »		0 gr. 24
17 » »	Réaction de B. W. + +	0 gr. 30
3 Mars »		0 gr. 42
10 » »		0 gr. 48
29 » »		0 gr. 54
7 Avril »	Réaction de B. W. négative	0 gr. 60
18 » »	Il est prescrit 60 pilules de Ricord à 0 gr. 05.	

Le malade revient le 4 août 1922, il a parfaitement supporté son dernier traitement ; on recommence une troisième série de 5 gr. 20 de sulfarsénol terminée le 4 octobre.

13 novembre 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

OBSERVATION IV. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Syphilis secondaire. — Traitement par injections de sulfarsénol sous-cutané (bien supporté).

Marie C..., 46 ans, femme du précédent malade.

Femme très fatiguée ; déclare avoir considérablement maigri. Plaques muqueuses des amygdales et de la face interne des joues, traces de roséole, rien à la vulve.

Polyadénopathie caractéristique.

Examen des urines. — Albumine : néant.

27 Août 1921.	Sulfarsénol sous-cutané	0 gr. 06
1 ^{er} Sept. »		0 gr. 12
8 » »		0 gr. 18
15 » »		0 gr. 24
22 » »		0 gr. 30
29 » »	Tous les accidents ont disparu	0 gr. 36
6 Octobre »		0 gr. 42
13 » »		0 gr. 48
20 » »		0 gr. 54
27 » »		0 gr. 60

La malade a très bien supporté son traitement. Pas de céphalée, pas de vertige, pas de fièvre, aucune réaction locale.

3 novembre. — Il est prescrit 60 pilules de protoïodure de mercure à 0,03.

19 décembre. — L'état général de la malade s'est considérablement amélioré.

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Deuxième série de sulfarsénol sous-cutané :

19 Déc.	1921.	Sulfarsénol sous-cutané.....	0 gr. 06
29 »	»		0 gr. 12
5 Janvier	1922.		0 gr. 18
12 »	»		0 gr. 24
19 »	»		0 gr. 30
26 »	»		0 gr. 36
6 Février	»		0 gr. 42
13 »	»		0 gr. 48
20 »	»	Réaction de B. W. + + + +.....	0 gr. 54
27 »	»		0 gr. 60
6 Mars	»		0 gr. 60
16 »	»		0 gr. 60
23 »	»		0 gr. 60

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Du 23 mars au 22 mai la malade prend chaque jour, pendant le premier mois, deux pilules de protoïodure à 0,03.

22 mai 1923. — La réaction de Bordet-Wassermann se maintenant toujours positive, on institue un traitement au novarsénobenzol intraveineux qui prend fin le 31 juillet, et comporte 5 gr. 10 de N.A.B.

Le 13 novembre 1922. — Après une nouvelle série de N.A.B. intraveineux de 4 gr. 60, la réaction de Bordet-Wassermann est + + + +.

Ces deux dernières observations ont un certain intérêt ; deux syphilitiques, mari et femme, se présentent à une même période de la maladie, sont porteurs de tréponèmes d'une même variété ; or le mari traité plus énergiquement au début voit sa réaction de Bordet-Wassermann devenir négative après avoir été transitoirement positive et se maintenir négative jusqu'au 12 octobre 1922, date de sa dernière réaction, tandis que sa femme, dont les premières

injections ont été espacées de huit jours, conserve une réaction de Bordet-Wassermann positive, et ceci malgré un traitement intraveineux énergique. Il semble que nous puissions émettre l'hypothèse de tréponèmes arséno-résistants, et cette arséno-résistance ne serait pas due à une variété d'espèce mais à une qualité acquise par le spirochète à qui on aurait donné le temps de s'acclimater au nouveau milieu créé.

OBSERVATION V. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.
(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Syphilis secondaire. — Traitement par injections de sulfarsénol sous-cutané (bien supporté).

Mélanie F..., 28 ans.

20 juillet 1921. — Roséole ; pas de trace du chancre d'inoculation. Adénopathie inguinale bilatérale typique ; ganglions épitrochléens. Col utérin enflammé, purulent. Céphalée.

Examen des urines. — Albumine : néant.

20 juillet. — Cyanure de mercure intraveineux 0 gr. 01.

Cette injection ayant été suivie d'une diarrhée sanguinolente, on abandonne ce traitement et on commence une série de sulfarsénol sous-cutané.

22	Juillet	1921.		0 gr. 06
27	»	»	L'injection précédente est bien supportée	0 gr. 12
3	Août	»		0 gr. 18
6	»	»		0 gr. 24
12	»	»		0 gr. 30
20	»	»	La roséole a complètement disparu mais on constate un léger œdème du visage et des mains. Urines : pas d'albumine.	0 gr. 30
31	»	»	L'injection du 20 août a été très bien supportée, l'œdème a disparu.	0 gr. 42
9	Sept.	»		0 gr. 48
14	»	»		0 gr. 54
27	»	»		0 gr. 60

La malade revient au dispensaire le 21 décembre 1921 ; elle ne présente aucun accident ; elle a pris en octobre et novembre des pilules de Ricord. Elle continue un traitement arsénical sous-cutané consistant en cures de dix injections séparées par des intervalles de deux mois.

OBSERVATION VI. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Syphilis tertiaire. — Traitement par injections de sulfarsénol sous-cutané (bien supporté).

Jean Y..., 42 ans, terrassier.

Syphilis méconnue. Se présente le 7 juin 1921 avec trois placards de syphilides tuberculo-ulcéreuses de la poitrine, du dos et du bras droit.

7 Juin	1921.	Sulfarsénol sous-cutané	0 gr. 06
10	»	»	0 gr. 12
14	»	»	0 gr. 18
17	»	»	0 gr. 24
22	»	»	0 gr. 30
28	»	»	0 gr. 36
5 Juillet	»	»	0 gr. 42
12	»	»	0 gr. 48
19	»	»	0 gr. 54
28	»	»	0 gr. 60
4 Août	»	»	0 gr. 60
11	»	»	0 gr. 72
18	»	»	0 gr. 72

Le 28 juin. — Les ulcérations sont nettement modifiées, paraissent plus sèches et se comblent, sauf celle du dos qui était plus profonde.

Le 12 juillet. — Un liseré rose borde les lésions de la poitrine et du bras droit, qui sont presque au niveau du tissu sain.

19 juillet. — Les lésions sont en voie d'épidermisation.

11 août. — Les accidents ont disparu ; il subsiste à leur place un tissu cicatriciel légèrement pigmenté.

Le malade a parfaitement supporté son traitement qui est continué.

Résultats cliniques obtenus.

Les observations citées sont celles de malades traités pour des accidents très nets, de caractère non douteux, dont on pouvait juger la vitesse de cicatrisation. Elles nous montrent que le traitement sous-cutané d'arsénobenzènes a une action de blanchiment très rapide sur les lésions cutanées et muqueuses.

Les chancres traités, quoique à un stade très avancé, ont été cicatrisés au bout de quatre à cinq injections ; un gros chancre induré du col utérin, infecté, a disparu au bout de 25 jours.

Quatre injections ont suffi, dans les observations III et IV, pour faire disparaître des plaques muqueuses de la face interne des joues et des amygdales.

Des syphilides circinées croûteuses du cuir chevelu ont été complètement cicatrisées à la septième injection.

On remarque l'action favorable du traitement dans les accidents tertiaires de l'observation VI.

Il est impossible de déterminer mathématiquement la date de disparition de ces lésions si elles avaient été traitées par du novarsénobenzol intraveineux ; mais la rapidité d'action des injections sous-cutanées pratiquées nous permet d'utiliser cette dernière voie au même titre que la voie intraveineuse.

Comme l'a dit M. le Professeur Petges, il existe simplement à la suite de traitement par les voies hypodermiques ou intramusculaires « *un temps perdu* » qui, les accidents bien visibles tels que chancres, plaques muqueuses, étant pris pour critère, paraît être de 4 à 5 jours au passif de ces deux dernières voies.

Nous pourrions baser ces considérations sur plus de cent observations minutieusement suivies au dispensaire, sous la direction de M. le Professeur Petges et M. le Docteur Joulia, chef de clinique, ou prises dans la pratique privée

de M. Petges, mais ce serait surcharger inutilement notre travail.

La question n'est pas en effet de démontrer l'activité des deux voies, hypodermique ou intramusculaire, elle est évidente, mais de savoir si elle met à l'abri de tout incident, de tout accident, et si elle ne donne pas au contraire une fausse sécurité plus dangereuse que la voie intraveineuse.

Résultats sérologiques.

1°) — *A la période préhumorale.*

La question du traitement de la syphilis à la période préhumorale, c'est-à-dire dans les quelques jours qui suivent l'apparition du chancre, pendant laquelle la réaction de Bordet-Wassermann est encore négative, est un sujet de brûlante actualité ; on sait en effet maintenant que, dans ces conditions et sous l'influence d'un traitement énergique et rapide, la stérilisation de l'organisme est devenue une possibilité et la preuve en a été fournie par les cas de réinfection dont il existe à l'heure actuelle des exemples indiscutables.

Cette étude a été faite par de nombreux syphiligraphes, MM. Queryrat et Pinard, Durœux et bien d'autres, mais presque tous ont employé pour réaliser la « *therapia sterilisans progrediens* » uniquement la voie intraveineuse. Nous aurions voulu reprendre cette étude en utilisant la voie sous-cutanée mais les malades du dispensaire, qui consentent de bon gré à une injection hebdomadaire, se prêtent mal à une surveillance plus fréquente de leur réaction de Bordet-Wassermann ; nous avons fait appel à l'amabilité de M. le Professeur Petges, qui a bien voulu nous confier les observations dont nous donnons ici le résumé.

OBSERVATION VII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Syphilis traitée à la période préhumorale.

M. X... Pierre, 47 ans.

Traité il y a quelques années par la radiothérapie pour épithélioma de l'oreille gauche, face postérieure, guéri ; se présente dans mon cabinet le 7 janvier 1921. Marié, il a eu des relations imprudentes à plusieurs reprises, depuis quelques semaines. Il a vu apparaître depuis 4 jours une érosion du gland, sur le milieu de son côté droit. Il s'agit d'une érosion papuleuse, grande comme une petite lentille, de forme arrondie, de consistance ferme, non indurée, ne suppurant pas, suintant abondamment une sérosité claire. La lésion donne l'impression d'un accident primitif, mais la recherche des tréponèmes est renvoyée au surlendemain (la lésion ayant subi jusqu'au matin des lavages antiseptiques au sublimé). Il est recommandé de ne faire aucun traitement, sauf des lavages à l'eau bouillie matin et soir.

9 janvier 1921. — La lésion a grandi, elle a acquis la dimension d'une pièce de 20 centimes ; elle forme une saillie de 2 millimètres environ, a une forme ronde, une couleur rouge vif, une consistance ferme comme une feuille de parchemin. Elle suinte abondamment une rosée séreuse dont il est fait des frottis et un prélèvement placé entre lame et lamelle pour examen à l'ultra-microscope. Il existe déjà quelques ganglions inguinaux et cruraux, bilatéraux, indolents, fermes, roulant sous le doigt, gros comme des haricots ; dans l'aîne droite l'un d'eux est notablement plus gros et a le relief d'une noisette.

Prélèvement de sang pour réaction de Bordet-Wassermann.

Examen microscopique à l'ultra-microscope. — Tréponèmes caractéristiques.

Examen après coloration par la méthode Tribondeau Fontana. — Présence de nombreux tréponèmes.

L'examen général montre que le malade présente, par suite de son genre de vie et d'une série d'abus de table habituels, des

signes d'artério-sclérose encore peu accentué il est vrai ; un foie, perceptible à la palpation au-dessous des fausses côtes, qui a motivé déjà deux séjours à Vichy ; aussi, bien que l'analyse complète des urines ait montré une formule normale, sans traces de pigments biliaires, d'urobiline, mais un coefficient azoturique diminué, il ne paraît pas prudent de lui appliquer un traitement intraveineux par arsénobenzène, d'autant plus qu'il s'agit de le traiter en cachette de sa famille.

Il est décidé de lui faire un traitement par le sulfarsénol sous-cutané.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

11 Janvier 1921.	0 gr. 06
12 » »	0 gr. 12
16 » »	0 gr. 18
19 » »	0 gr. 24
23 » »	0 gr. 30
27 » »	0 gr. 36
2 Février »	0 gr. 42
8 » »	0 gr. 46
15 » »	0 gr. 54
22 » »	0 gr. 60
1 ^{er} Mars »	0 gr. 66
8 » »	0 gr. 66
15 » »	0 gr. 72
TOTAL.....	5 gr. 42

15 mars. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

La lésion du gland n'a plus présenté de tréponème après l'injection de 0 gr. 12, soit le 12 janvier, et, indépendamment de tout traitement local, elle a commencé à rétrocéder le 15 janvier où elle est affaisée, plus sèche, avec liseré d'épidermisation sur les bords ; elle est complètement guérie le 25 janvier et après 0 gr. 90 de sulfarsénol.

16 mars. — Il est survenu aucun signe nouveau ; pas d'éruption, pas de plaques muqueuses ni roséole ; il ne reste qu'une petite cicatrice millère, légèrement déprimée, de couleur normale ; les ganglions inguinaux ont diminué très notablement et il existe cependant un ganglion épitrochléen du côté gauche, gros comme un petit pois, qui n'a pas été perçu dans les premiers examens.

Du 20 mars au 20 avril; M. X... prend une pilule de protoïode de mercure à 5 centigrammes aux deux repas.

Repos du 20 avril au 19 mai.

19 mai. — La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Par prudence un nouveau traitement de sulfarsénol est fait par voie sous-cutanée en solution dans la novocaïne, dans les mêmes conditions que précédemment.

19 Mai 1921.	0 gr. 30
23 » »	0 gr. 30
27 » »	0 gr. 36
3 Juin »	0 gr. 42
10 » »	0 gr. 48
20 » »	0 gr. 54
27 » »	0 gr. 60
12 Juillet »	0 gr. 66
TOTAL.....	3 gr. 66

Du 20 juillet au 20 août 1921. — Pilules de Ricord : 2 par jour.

1^{er} août 1921. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Du 18 octobre au 18 novembre 1921. — Pilules de Ricord.

Du 18 décembre 1921 au 18 janvier 1922. — Pilules de Ricord.

7 mars 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.
Aucun signe de syphilis.

7 août 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.
Aucun traitement n'a été fait depuis.

Le malade de l'observation précédente a été traité six jours après le début d'un chancre syphilitique dont le diagnostic a été confirmé par l'examen microscopique et ultra-microscopique ; suivi pendant près de deux ans, il n'a jamais présenté d'autre accident que son accident primitif. La réaction de Bordet-Wassermann, qui était négative au début de son traitement, s'est maintenue négative jusqu'en août 1922 (date de sa dernière visite), c'est-à-dire plus de un an et demi après le début de son premier traitement par injections sous-cutanées d'un arsénobenzène.

Il semble que l'on puisse envisager la stérilisation de la maladie ; il est bien entendu, cependant, qu'un malade dans ce cas continue à être surveillé sans être traité.

La méthode des injections sous-cutanées amène ici aux résultats les plus heureux de la méthode des injections intraveineuses d'un arsénobenzène.

2°) *A la période humorale.*

Par période humorale, on entend la période qui débutant 3 à 4 semaines après l'apparition du chancre initial, correspond à une généralisation de la maladie ; à ce moment la réaction humorale que décèle la réaction de Bordet-Wassermann est le plus souvent positive.

A cette période, la réaction de Bordet-Wassermann paraît être influencée de deux façons différentes sans qu'aucune règle puisse, par avance, nous laisser espérer un résultat quelconque. Deux cas se présentent :

1°) Ceux des syphilitiques qui ont une réaction de Bordet-Wassermann nettement influencée par un traitement énergique approprié et devenant définitivement négative après des séries répétées plus ou moins nombreuses.

2°) Ceux des syphilitiques qui, malgré des séries fréquentes et importantes intraveineuses conservent une réaction de Bordet-Wassermann positive.

Nous ne citerons pas particulièrement d'observations appartenant à la première catégorie de malades, celles rapportées au cours de notre travail et dans les différents chapitres montrent nettement l'influence des injections sous-cutanées d'un arsénobenzène sur la réaction de Bordet-Wassermann, mais nous insisterons sur les cas des malades de la deuxième catégorie et, parmi ceux-ci, nous avons établi deux groupes :

a) Ceux qui, malgré un traitement énergique intraveineux, ont conservé une réaction de Bordet-Wassermann positive, et dont cette réaction devient négative après un traitement sous-cutané, au sulfarsénol par exemple.

b) Ceux dont la réaction de Bordet-Wassermann demeure positive malgré le traitement sous-cutané.

OBSERVATION VIII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Syphilis secondaire traitée par du N.A.B. intraveineux dont la réaction de Bordet-Wassermann reste positive et devient négative par des injections de sulfarsénol sous-cutané.

M. M..., 33 ans, se présente le 30 août 1920.

Le malade a eu, vers le 15 juillet dernier, une lésion du méat avec induration, suintement séreux, diagnostiqué comme accident primitif par un médecin à bord d'un transatlantique.

Actuellement il est couvert d'une roséole nette et présente quelques plaques muqueuses sur les piliers et les amygdales.

Polyadénopathie occipitale, cervicale, axillaire, épitrochléenne, inguinale.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Traitement par du novarsénobenzol intraveineux.

Du 30 août au 23 octobre 1921. — A eu une série de novarsénobenzol à 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, soit un total de 6 gr. 75 dont les deux premières faites personnellement, les cinq suivantes faites par le Docteur Joulia et les trois dernières à bord.

4 décembre 1920. — Pendant toute la durée du traitement le malade n'a pas pris de mercure ; il a pris des pilules de Ricord du 25 octobre au 25 novembre.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Du 4 décembre 1920 au 24 janvier 1921, il reçoit : 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, soit un total de 5 gr. 70. Obligé de partir en voyage le 28 janvier, prend des pilules pendant un mois.

25 mars 1921. — Revient avec une réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Reçoit du 25 mars au 10 mai 1921 : 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90 de novarsénobenzol ; soit un total de 6 gr. 30.

Du 10 mai, date à laquelle la réaction de Bordet-Wassermann est + + +, au 22 octobre 1921, obligé de faire plusieurs longs voyages sans revenir à Bordeaux, a pris pendant un mois sur deux des pilules de Ricord avec, pendant le dernier mois, 0 gr. 20 d'hectine par jour, en pilules.

Du 19 août au 19 septembre 1921, cure de sulfarsénol sous-cutané : 0 gr. 12, 0 gr. 24, 0 gr. 36, 0 gr. 42, 0 gr. 48, 0 gr. 54, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 66, 0 gr. 66, soit un total de 4 gr. 68.

Le 25 octobre 1921. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Nouvelle absence, pour voyage, jusqu'au 1^{er} février 1922. Pendant ce temps, M. M... prend un mois sur deux des pilules de Ricord, sauf en décembre et janvier où il a fait une cure sous-cutanée de 5 gr. 45 de sulfarsénol dans le courant d'un voyage.

1^{er} février 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

A partir du 12 avril 1922, nouvelle cure de sulfarsénol de 0 gr. 06, 0 gr. 12, 0 gr. 18, 0 gr. 24, 0 gr. 30, 0 gr. 36, 0 gr. 42, 0 gr. 48, 0 gr. 54, 0 gr. 60, 0 gr. 72, 0 gr. 72, total : 4 gr. 84.

En juillet et septembre, cure de sirop de Gibert.

22 octobre 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

OBSERVATION IX. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Syphilitique conservant une réaction de Bordet-Wassermann positive malgré un traitement novarsénobenzolé intraveineux et de sulfarsénol sous-cutané (devenue négative sous l'influence des sels de bismuth).

M. A..., étudiant, 29 ans.

Le 11 novembre 1920, présente un chancre syphilitique de l'amygdale droite diagnostiqué par M. le Professeur Moure avec contrôle microscopique décelant la présence de nombreux tréponèmes. Ce chancre date de plusieurs semaines et s'accompagne déjà d'une éruption de roséole, de pâleur, d'anémie, de fatigue, de polyadénopathie.

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Traitement. — Du 12 novembre au 22 décembre 1920, une série d'injections intraveineuses de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90 de novarsénobenzol, soit un total de 5 gr. 85 ; après 8 jours de repos, une cure de sirop de Gibert de un mois.

14 février 1921. — L'amygdale droite reste naturellement hypertrophiée mais sans ulcération et sans aspect de lésion syphilitique.

Réaction de Bordet-Wassermann + +.

Du 15 février au 8 juillet 1921, le malade reçoit en sulfarsénol sous-cutané les doses suivantes : 0 gr. 30, 0 gr. 30, 0 gr. 36, 0 gr. 36, 0 gr. 42, 0 gr. 48, 0 gr. 54, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 66, 0 gr. 72, au total 7 gr. 12.

20 août 1921. — Réaction de Bordet-Wassermann + +.

Nouvelle cure semblable d'octobre à novembre avec, dans l'intervalle des cures de pilules de Ricord.

10 décembre 1921. — Réaction de Bordet-Wassermann + +.

15 février 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann + +.

Du 15 février au 8 avril 1922. — 10 injections de Trépol dont 4 à 0 gr. 20 et les autres à 0 gr. 30, deux fois par semaine environ.

La réaction de Bordet-Wassermann a été négative à partir du 26 mars 1922, après la 8^{me} injection de Trépol. .

En mai, et du 25 juin au 25 juillet 1922, pilules de Ricord.
25 juillet 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

6 décembre 1922. — Cure de pilules d'hectargyre en septembre et novembre.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

OBSERVATION X. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Dr JOULIA, Chef de Clinique de Dermatologie.

Syphilitique conservant une réaction de Bordet-Wassermann positive malgré un traitement alterné de sulfarsénol sous-cutané et de N.A.B. intraveineux (devenue négative sous l'influence des sels de bismuth — néotrèpol).

M. E..., 40 ans.

Ce malade a été traité hors de Bordeaux. Il s'est présenté à son médecin en juin 1921 avec une roséole et des plaques muqueuses de la bouche, face interne des joues, et des amygdales.

Il a été traité par des injections sous-cutanées de sulfarsénol dont il a reçu 6 gr. 18 de juin en août 1921.

Septembre 1921. — M. E... prend pendant tout le mois deux pilules de Ricord par jour.

Octobre 1921. — Le malade est traité par des injections de novarsénobenzol Corbière intraveineux dont il reçoit une série de 4 gr. 80 ; ce traitement est terminé fin novembre 1921.

Décembre 1921. — Il est fait une série de 12 injections de cyanure de mercure de 0 gr. 02.

Repos pendant le mois de janvier 1922.

Février et mars 1922. — Le traitement suivi consiste en pilules de Ricord et deux flacons d'élixir Déret.

Du 8 avril au 18 juillet. — Une série d'injections sous-cutanées de sulfarsénol de 7 gr. 86 avec plusieurs piqûres à 0 gr. 78.

Août 1922. — Pilules de Ricord.

Le malade est vu pour la première fois par M. le Docteur Joulia le 18 septembre 1922 ; à cette date, la réaction de Bordet-Wassermann était + + +.

Il lui est fait, du 3 octobre au 10 novembre 1922, 12 injections de Néotrépol, au total 3 gr. environ ; le malade est revu le 22 janvier 1923 : la réaction de Bordet-Wassermann est devenue négative.

Pour étudier l'influence d'un traitement sous-cutané sur la réaction de Bordet-Wassermann à la période humorale, nous pouvons prendre comme type l'observation III, qui est celle d'un malade traité à la période secondaire, c'est-à-dire au moment où la maladie est généralisée. La réaction de Bordet-Wassermann est + + + le 25 janvier 1922, trois mois après la fin de son premier traitement (3 gr. 90 de sulfarsénol sous-cutané), mais il suffit alors de 0,36 de sulfarsénol pour obtenir une réaction de Bordet-Wassermann faiblement positive et de 2 gr. 70 du même produit pour rendre la réaction négative. Le 13 novembre 1922, après une nouvelle série de 5 gr. 20 du même arsénobenzène, la réaction de Bordet-Wassermann demeurait négative.

La méthode des injections sous-cutanées a ici sur la réaction de Bordet-Wassermann la même influence que la méthode des injections intraveineuses, mais l'observation VIII montre qu'un malade traité à la période secondaire par des injections intraveineuses de N.A.B., avec un total de 6 gr. 75, conserve une réaction de Bordet-Wassermann positive même après deux autres séries de N.A.B. intraveineux. Les deux dernières séries ont été aussi importantes que la première puisqu'elles comportaient 5 gr. 70 et 6 gr. 30 de N.A.B. Cette même personne traitée, à partir du 19 août 1921 par des injections sous-cutanées de sulfarsénol, reçoit 4 gr. 68 de ce produit, sa réaction de Bordet-Wassermann est négative le 25 octobre 1921. 4 gr. 68 de

sulfarsénol sous-cutané ont suffi à rendre négative une réaction de Bordet-Wassermann qui se maintenait positive malgré des traitements répétés de N.A.B. intraveineux.

Nous sommes conduits à penser que le surfarsénol sous-cutané peut avoir sur la réaction de Bordet-Wassermann une action plus énergique que le N.A.B. intraveineux. Cette heureuse action se maintient-elle ? Il serait téméraire pour nous de conclure d'une façon catégorique, mais les observations III, VII, VIII, XII nous montrent que des malades, traités en période secondaire, conservent une réaction de Bordet-Wassermann négative deux ou trois mois après une première série de sulfarsénol sous-cutané.

Nous avons l'impression, comme M. le Professeur Petges le pense, que l'action des injections sous-cutanées sur la réaction de Bordet-Wassermann est plus durable qu'après les injections intraveineuses de N.A.B.

Cette action du sulfarsénol sous-cutané sur la réaction de Bordet-Wassermann n'est pas absolue. Les observations IX et X sont celles de malades qui, traités par des injections sous-cutanées de ce sel et à haute dose (les séries comportaient en effet 5 gr. 88, 7 gr. 12, 6 gr. 18, 7 gr. 86) ont conservé une réaction de Bordet-Wassermann positive.

Nous observons là deux insuccès de cette méthode, insuccès que nous devons à notre bonne foi de publier. Ces deux derniers résultats sont d'ailleurs comparables à ce qui se produit avec la méthode des injections intraveineuses où l'on voit des syphilitiques qui, sans lésion apparente, conservent indéfiniment une réaction de Bordet-Wassermann positive et ceci malgré des séries répétées et importantes de N.A.B. intraveineux.

c. — *Tolérance.*

*Malades intolérants aux injections intraveineuses,
supportant les injections sous-cutanées.*

Voulant nous rendre compte, d'une façon plus évidente, de la tolérance des arsénobenzènes par voie sous-cutanée, nous avons traité, par cette méthode, un certain nombre de malades qui avaient présenté, lors d'injections intraveineuses, des accidents qui allaient nécessiter pour eux l'abandon du traitement par ces arsénicaux organiques.

Nous résumons les observations de ces malades.

OBSERVATION XI. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA,
(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne).

*Intolérance au traitement intraveineux, traitement sous-
cutané bien supporté.*

Jean L..., 26 ans, journalier.

7 décembre 1920. — Chancre syphilitique du fourreau. Adénopathie inguinale.

Examen des urines. — Albumine : néant.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Reçoit du 7 Décembre 1920 au 11 Janvier 1921 une série de 4 gr. 65 de N. A. B. intraveineux.

22 Mars 1921.	Deuxième série de N. A. B. intraveineux	0 gr. 15
29 » »		0 gr. 15
5 Avril »		0 gr. 30

Pendant la nuit suivant l'injection, fièvre, céphalée.

12 Avril »		0 gr. 30
------------	-------	----------

Aussitôt après l'injection, toux quinteuse, cyanose de la face, vomissements ; cette crise nitritoïde dure une vingtaine de minutes. On pratique une injection sous-cutanée de 1 cc. de solution d'adrénaline à 1/1000.

Le malade, fatigué par sa dernière piqûre, ne revient que

le 7 juin 1921. On pratique une injection intraveineuse de N.A.B., 0 gr. 15, dans la veine saphène interne au niveau de la malléole interne.

M. L... a eu dans la nuit un peu de céphalée mais pas de sensation d'étouffement ; en somme, réaction légère, moindre cependant que par injection au pli du coude.

14 juin. — N.A.B. 0 gr. 15 dans la veine saphène interne au même niveau que l'injection précédente ; a eu le lendemain une céphalée légère, moindre que la dernière fois.

21 juin 1921. — N.A.B., 0 gr. 30, dans la saphène.

28 juin 1921. — N.A.B., 0 gr. 45, dans la saphène.

Le malade présente aussitôt après l'injection une crise nitroïde légère, avec cyanose de la face et vomissements.

5 juillet 1921. — Il est prescrit 60 pilules de protoïodure de mercure à 0 gr. 05.

17 janvier 1922. — Le malade s'est absenté de Bordeaux. Il a pris un mois sur deux des pilules de Ricord ; en raison de l'intolérance qu'il présente après chaque injection de N.A.B. intraveineuse, on essaie de traiter par le sulfarsénol sous-cutané.

17 Janvier 1922.	0 gr. 06
24 » »	0 gr. 12
31 » »	0 gr. 18
7 Février »	0 gr. 24
14 » »	0 gr. 30
21 » »	0 gr. 36
7 Mars »	0 gr. 42
14 » »	0 gr. 48
21 » »	0 gr. 54
28 » »	0 gr. 60
4 Avril »	0 gr. 60

Ce dernier traitement a été parfaitement supporté ; les doses croissantes n'ont été injectées qu'après s'être bien assuré que la dose précédente n'avait occasionné aucun trouble immédiat ou tardif.

Le malade a quitté Bordeaux ; il ne s'est plus présenté au Dispensaire depuis le 22 avril 1922.

OBSERVATION XII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.
(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Intolérance au traitement intraveineux, traitement sous-cutané bien supporté.

Marie C..., 29 ans, ménagère.

13 janvier 1921. — Syphilides papuleuses généralisées, légèrement psoriasiformes, prédominant au cou et à la nuque ; plaques muqueuses des amygdales.

Polyadénopathie généralisée.

Examen des urines. — Albumine : néant.

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Du 13 janvier au 24 février 1921 la malade reçoit cinq injections intraveineuses de N.A.B. de 0 gr. 15 à 0 gr. 75 ; après cette dernière injection, elle éprouve de vives céphalées pendant la nuit avec sensations d'étouffements ; afin de la laisser reposer, il est prescrit des pilules de Ricord pendant le mois de mars.

12 mai 1921. — La malade se présente sans aucun accident ; on recommence une nouvelle série de N.A.B. intraveineux qui est mal supporté malgré l'emploi préventif d'adrénaline ; cette série est terminée par un 0 gr. 60 le 30 juin.

18 août 1921. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

22 septembre 1921. — La malade, qui supporte mal le N.A.B. intraveineux, est traitée par des injections de sulfarsénol sous-cutané.

22 Sept. 1921.	0 gr. 06
29 " "	0 gr. 12
13 Octobre "	0 gr. 18
20 " "	0 gr. 24
27 " "	0 gr. 30
10 Nov. "	0 gr. 36
17 " "	0 gr. 42
1 ^{er} Déc. "	0 gr. 48
12 " "	0 gr. 54
19 " "	0 gr. 60
9 Janvier 1922.	0 gr. 60
16 " "	0 gr. 60

23 janvier 1922. — Le traitement a toujours été bien supporté et peu douloureux, mais irrégulièrement fait par la faute de la malade.

12 mai 1922. — La réaction de Bordet-Wassermann se maintient négative.

Du 12 mai au 16 octobre 1922. — Il est fait une nouvelle série de 4 gr. 50 de sulfarsénol sous-cutané qui est bien supporté.

6 novembre 1922. — La réaction de Bordet-Wassermann est toujours négative.

OBSERVATION XIII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Intolérance au traitement intraveineux. — Traitement sous-cutané bien supporté.

Henri F..., 28 ans, serrurier.

Se présente le 3 novembre 1920 pour syphilides papuleuses anales et périanales remarquées quelques jours auparavant, l'accident primitif ayant passé inaperçu ; malgré la généralisation de la syphilis l'état général est excellent ; il n'y a pas de céphalée et le malade est traité aussitôt par des injections intraveineuses de novarsénobenzol dont il est fait une série de 0 gr. 15 à 0 gr. 90 du 3 novembre au 1^{er} décembre 1920.

Le 2 février 1921. — Le malade ne pouvant suivre régulièrement une nouvelle série, on ordonne du sirop de Gibert 15 jours par mois pendant deux mois.

Du 25 mai au 27 juin 1921. — Le malade reçoit 2 gr. 50 de N.A.B. intraveineux. Après l'injection du 27 juin (0 gr. 60) il a une petite crise nitritoïde dans la rue avec sensations d'étouffement et d'éblouissement. On suspend le traitement qui est repris le 28 novembre par des injections sous-cutanées de sulfarsénol.

28 Nov. 1921.	0 gr. 06
5 Déc. »	0 gr. 12
19 » »	0 gr. 18
26 » »	0 gr. 24
9 Janvier 1922.	0 gr. 30
16 » »	0 gr. 36
23 » »	0 gr. 42
30 » »	0 gr. 48
6 Février »	0 gr. 54
13 » »	0 gr. 60
20 » »	0 gr. 60

Le malade n'a jamais accusé le moindre malaise; localement il a eu ni douleur ni nodule induré.

Le 4 avril 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Il est prescrit des pilules de Ricord un mois sur deux.

Une deuxième série de 4 gr. 50 de sulfarsénol sous-cutané, terminée le 17 juillet 1922, a été supportée comme la première.

OBSERVATION XIV. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Intolérance au traitement intraveineux. — Traitement sous-cutané bien supporté.

Angèle A..., 25 ans.

6 mai 1920. — Syphilides érosives, papulo-érosives et ulcéreuses des grandes et petites lèvres, quelques éléments papulo-érosifs de la face supéro-interne des cuisses.

Du 6 mai au 1^{er} juillet 1920, a suivi un traitement au N.A.B. (total 3 gr. 80) qui a été bien toléré.

Une deuxième série, commencée le 30 septembre 1920, provoque lors de l'injection de 0 gr. 75 de novarsénobenzol une crise nitritoïde assez sérieuse. L'injection à peine terminée, la malade est prise d'une quinte de toux avec salivation abondante, sensation d'angoisse précordiale et de constriction thoracique. La respiration est difficile, le facies prend un aspect

vultueux, les yeux pleurent, les conjonctives sont rouges. La malade est prise d'accidents épileptiformes ; le pouls, d'abord rapide et fort, devient petit, à peine perceptible.

L'état est syncopal mais ne dure que quelques minutes et cède à un traitement combiné d'injections d'adrénaline sous-cutané, d'huile camphrée et de caféine.

La malade, vue le lendemain, se plaint de céphalée et d'une grande lassitude.

Le 29 décembre 1921. — Angèle A... ne présente aucun accident ; en raison de la crise nitritoïde précédente, on commence un traitement sous-cutané au sulfarsénol.

29 Déc. 1921.	0 gr. 06
5 Janvier 1922.	0 gr. 12
12 " "	0 gr. 18
26 " "	0 gr. 24
2 Février "	0 gr. 30
9 " "	0 gr. 36
16 " "	0 gr. 36
23 " "	0 gr. 42
3 Mars "	0 gr. 48

Le traitement est très bien supporté jusqu'à ce jour, mais la malade présentant des signes de condensation des deux sommets et des douleurs de la nuque, à la pression des apophyses épineuses des dernières vertèbres cervicales, est adressée à un service de médecine générale.

La réaction de Bordet-Wassermann était négative le 16 mars 1922.

OBSERVATION XV. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.
(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Intolérance au traitement intraveineux. — Traitement sous-cutané bien supporté.

Louis B..., mécanicien, 21 ans.

22 octobre 1920. — Le malade se présente avec une syphilis secondaire généralisée : roséole, syphilides papuleuses cutanées, plaques muqueuses buccales et pharyngées.

Polyadénopathie volumineuse généralisée.

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Examen des urines. — Albumine : traces très légères.

Une première série de N.A.B. intraveineux de 0 gr. 15 à 0 gr. 90, terminée le 3 décembre 1920, est bien supportée.

Louis B..., après avoir pris pendant le mois de Janvier 1921 des pilules de Ricord, se présente sans aucun accident le 22 mars 1921 et on commence une seconde série de N.A.B. intraveineux d'un total de 4 gr. 50 terminée le 27 avril 1921.

De mai à octobre 1921, pilules de Ricord un mois sur deux.

Du 4 octobre au 15 novembre 1921, une troisième série de N.A.B. intraveineux est mal supportée : après chaque injection, le malade se plaint de céphalées et d'éblouissements, de sensations d'étouffement.

Des injections d'adrénaline à titre préventif atténuent ces troubles sans les supprimer.

14 février 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann + + +.
Novarsénobenzol intraveineux 0 gr. 15.

Le soir de l'injection, céphalée avec état fébrile.

21 février 1922. — N.A.B. intraveineux (après adrénaline)
0 gr. 30.

7 mars 1922. — N.A.B. intraveineux (après adrénaline)
0 gr. 45.

Aussitôt après la piqûre, le malade éprouve de la céphalée, de la congestion de la face, des vomissements.

Les signes d'intolérance qui continuent à se manifester après chaque injection nécessitent l'abandon du traitement intraveineux, qui est remplacé par des injections sous-cutanées de sulfarsénol.

28 Mars 1922.	0 gr. 30
31 » »	0 gr. 36
4 Avril »	0 gr. 42
11 » »	0 gr. 48
18 » »	0 gr. 54
25 » »	0 gr. 60
9 Mai »	0 gr. 60
16 » »	0 gr. 66
26 » »	0 gr. 72

Le malade supporte, sans aucun trouble ni accident locaux, toute la série.

23 juin 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann + + +.
Pilules de Ricord pendant un mois.

18 juillet 1922. — On commence une nouvelle série de

sulfarsénol sous-cutané qui est terminée le 10 octobre. Toutes les injections ont été parfaitement tolérées et les 5 gr. 40 de sel injecté modifient la réaction de Bordet-Wassermann qui, le 24 octobre 1922, est négative.

Parmi un groupe de huit malades ne supportant pas les injections intraveineuses de novarsénobenzol, chez cinq la voie sous-cutanée a permis de continuer un traitement énergique sans provoquer de trouble ni d'accident. Chez les trois derniers, les injections sous-cutanées n'ont pas empêché l'apparition d'accidents ; certains présentaient des signes de petite intolérance ; il eut été sans doute facile, chez eux, grâce à l'emploi préventif d'adrénaline, de faire tolérer le novarsénobenzol intraveineux ; mais il est intéressant de voir que la tolérance au sulfarsénol est plus grande puisque les doses de 0 gr. 60 de ce dernier sel ont été supportées par voie sous-cutanée alors que celles de 0 gr. 30 ou de 0 gr. 45 de novarsénobenzol ne l'étaient pas par voie intraveineuse.

Notons en passant que si l'adrénaline d'une manière préventive masque les petits signes d'intolérance, elle n'empêche pas les accidents plus graves qui peuvent amener une catastrophe ; aussi le fait que les malades supportent sans adrénaline les injections sous-cutanées est encore un argument en faveur de ce que nous venons d'énoncer.

Nous retrouverons au chapitre suivant, consacré à l'étude des incidents et accidents des injections sous-cutanées, les trois dernières observations de notre série de huit malades.

Le nombre des sujets intolérants aux injections intraveineuses et traités par des injections sous-cutanées peut paraître restreint, mais il faut songer que la crise nitritoïde n'est pas non plus très fréquente.

Nous pouvons conclure que la méthode des injections sous-cutanées d'arsénobenzènes diminue notablement le nombre des crises nitritoïdes et, si elle ne les supprime pas, elle les réduit dans la proportion de 3/5.

CHAPITRE IV

Incidents et accidents consécutifs aux injections sous-cutanées.

La méthode de traitement de la syphilis par les injections sous-cutanées d'un arsénobenzène marque pratiquement un énorme progrès ; elle semble réunir toutes les conditions prescrites pour diminuer la fréquence des crises nitritoïdes. L'absorption plus lente devrait suppléer à l'extrême lenteur de l'injection intraveineuse ; il n'en est pas toujours ainsi. La voie sous-cutanée n'exclut pas entièrement les accidents et dangers des arsénobenzènes. Après un laps de temps de 3 à 4 heures, en général, le malade traité peut présenter les mêmes troubles qu'après une injection intraveineuse.

Cet intervalle compris entre l'injection et le début de la crise peut être rapproché de ce que M. le Professeur Petges a appelé le « temps perdu ».

Il existe, en effet, deux « temps perdu ».

L'un est le « temps d'absorption » (3 à 4 heures) ; il est mis en évidence par les accidents qui éclatent parfois 3 à 4 heures après l'injection.

Le deuxième est le retard à l'action médicamenteuse sur les lésions par rapport à la voie intraveineuse.

Ce premier « temps perdu », nous l'avons constaté chez le nouveau-né, l'adulte traité pour la première fois, le syphilitique déjà intolérant au novarsénobenzol intraveineux, chez la femme enceinte, le tabétique, en somme chez tous les malades qui ont une crise nitritoïde après un traitement arsénical sous-cutané.

Dans l'exposition de nos observations, nous nous sommes efforcé de suivre un certain ordre qui puisse mettre en évidence :

1° Que les accidents immédiats de la voie intraveineuse existent aussi avec la voie sous-cutanée, mais après un retard de 3 à 4 heures ;

2° Que ces accidents peuvent ne pas être atténués dans leur gravité elle-même ;

3° Que les accidents tardifs encéphalitiques du troisième jour peuvent être aussi des accidents de la voie sous-cutanée ;

4° Que les accidents sont plus dangereux, avec la voie sous-cutanée, de par les circonstances mêmes dans lesquelles ils se produisent.

Les difficultés de l'injection intraveineuse chez le nourrisson ont vite fait appliquer chez lui le traitement sous-cutané. Le nouveau-né le supporte très bien, soit avec le novarsénobenzol à raison de un centigramme par kilog de poids, soit avec le sulfarsénol à raison de un centigramme et demi, ce dernier sel étant mieux toléré malgré sa plus grande teneur en As.

Nous n'insisterons pas sur ce traitement de l'hérédosyphilis précoce par la méthode des injections sous-cutanées d'arsénobenzènes ; cette question a été traitée par M. le Professeur agrégé Dupérié, par MM. le Docteur Rocaz et Lartigault et d'une façon très complète dans la thèse de notre camarade, le Docteur Encontre, qui signale un cas de vomissements survenants trois heures après une injection sous-cutanée de novarsénobenzol.

L'observation suivante, prise au dispensaire de prophylaxie, nous permet de constater que si la crise nitritoïde est, chez l'enfant, un accident rare, elle existe cependant.

OBSERVATION XVI. (Résumée.)

(Service de M. le Professeur PETGES à l'Hôpital des Enfants.)

Crise nitritoïde chez un enfant de six mois, trois heures après une injection sous-cutanée de métarsénobenzol.

Maurice D..., un mois.

La mère a été traitée pour syphilis secondaire au septième mois de sa grossesse par des injections intraveineuses de novarsénobenzol. Elle présentait à ce moment là des syphilides papulo-érosives de la vulve, le début de la syphilis remontant à 3 ou 4 mois (c'est-à-dire vers le 3^e ou 4^e mois de la grossesse).

L'enfant, né à terme le 20 janvier 1922, pesait à la naissance 3 kilogs 210 ; il paraissait bien portant et ne présentait aucun signe de spécificité.

Du 13 février au 22 mai 1922, le nourrisson a reçu dans un autre service de la Ville 12 injections de sulfarsénol sous-cutané qu'il a parfaitement supportées ; les doses ont été de un centigramme par kilog de poids par injection.

Présenté à la visite de M. le Professeur Petges le 24 juillet 1922, il pèse à 6 mois 7 kilogs 500 ; il ne présente aucun accident mais la mère n'ayant été traitée que dans le cours des deux derniers mois de sa grossesse, une série au novarsénobenzol sous-cutané est décidée. Il reçoit le

24 juillet 1922. — 0 gr. 01 de métarsénobenzol.

31 juillet 1922. — 0 gr. 02 de métarsénobenzol.

Trois heures après cette injection, l'enfant qui était sur les bras de sa mère, s'appropriant à lui donner le sein, est pris d'une violente quinte de toux qui provoque des vomissements d'un liquide clair ; cette quinte s'atténue mais l'enfant reste violacé, a des tremblements et gémit, ses lèvres sont œdématiées, ses yeux larmoyants ; quelques instants après, à la congestion de la face succède de la pâleur. Les parents, effrayés, frictionnent énergiquement l'enfant dont les tremblements persistent dix minutes environ.

Une heure après le début de cette crise, tous les troubles avaient disparu.

L'enfant n'avait rien pris depuis trois heures, il ne toussait

pas avant et n'a pas toussé depuis ; revu le lendemain, il ne présente rien qui puisse expliquer les phénomènes de la veille hors cette injection de 0 gr. 02 de métarsénobenzol sous-cutané, aucune anamnèse pouvant nous faire penser à des ébauches de convulsion.

3 août 1922. — Un assistant ignorant l'existence de cette crise pratique une nouvelle injection sous-cutanée de 0 gr. 02 du même produit que l'enfant a bien supporté.

La dernière injection ayant été bien supportée, le traitement est poursuivi en surveillant les réactions consécutives.

7 août 1922. — 0 gr. 02 de métarsénobenzol.

17 août 1922. — 0 gr. 02 de métarsénobenzol.

Quatre heures après l'injection, l'enfant a présenté une certaine agitation, mais rien de semblable à sa crise du 31 juillet.

Le traitement a été très bien supporté par la suite et, le 29 septembre 1922, jour où on termine la série, l'enfant supporte sans aucun trouble 0 gr. 10 de métarsénobenzol sous-cutané.

15 janvier 1923. — L'enfant est en parfait état et à un aspect floride.

OBSERVATION XVII.

Due à l'obligeance de M. le Docteur BOURSIER, Chef de clinique obstétricale.

Menace d'accouchement prématuré chez une femme enceinte syphilitique traitée par des injections sous-cutanées de sulfarsénol.

M^{me} B..., 22 ans.

Mariée en février 1922, n'a plus été réglée depuis. Vue pour la première fois en avril, alors qu'elle est enceinte de deux mois.

Le mari, avertit qu'il a eu la syphilis (accident primaire datant de trois ans, soigné d'une façon intense dès le début, cures arsénicales de 914 et cures mercurielles) et qu'il ne s'est marié qu'avec l'autorisation de son médecin, ni lui ni son médecin n'ont rien constaté chez la jeune femme depuis le mariage.

Cependant, par mesure de précaution, on fait une prise de sang pour réaction de Bordet-Wassermann. Cette réaction est + + + +. Comme tout signe de syphilis, la malade ne présente qu'un petit élément papuleux, de couleur rose cuivrée, au niveau de la partie latérale droite du cou ; quelques ganglions indurés au niveau des plis inguinaux.

La malade s'absentant de Bordeaux pour quelques jours, il est fait un traitement mercuriel, *per os*, pendant une quinzaine de jours.

A partir du 10^e mai, cure arsénicale ; le mari ayant présenté lui-même des accidents à la suite d'une injection intraveineuse de 914, s'oppose à cette dernière voie ; on s'adresse au sulfarsénol par voie sous-cutanée. On pratique une injection par semaine (la dose croissante de sulfarsénol est dissoute dans 10 cc. d'eau distillée plus un centigramme de novocaïne) sous la peau de la région lombo-fessière. Ces injections sont peu douloureuses et bien supportées.

Le 19 juillet, on pratique à 19 heures une injection de 0 gr. 54 (dixième de la série). La malade ne prend qu'un peu de bouillon dans la soirée, se couche sans rien ressentir de particulier. Vers minuit, elle est éveillée par une violente douleur « en barre » dans la région lombaire, douleur continue, qui change bientôt de caractère, devient intermittente. La malade veut se lever et a une syncope de courte durée, un peu de céphalée mais peu accentuée.

Appelé auprès d'elle à deux heures du matin, nous la trouvons pâle, un peu agitée, se plaignant de douleurs dans les reins. Le pouls est rapide, mais régulier et bien frappé.

A l'examen, nous constatons que ces douleurs lombaires intermittentes qu'elle ressent correspondent à des contractions de l'utérus. Ces contractions se reproduisent régulièrement et durent une minute environ.

Au toucher vaginal, aucune modification du col ; à l'auscultation, bruits du cœur fœtal normaux.

On fait prendre immédiatement à la malade XXV gouttes de solution au millième d'adrénaline dans un peu d'eau et on lui fait une injection de morphine. Les douleurs s'atténuent mais persistent, espacées.

Dans la journée, matin et soir, un lavement avec XV

gouttes de laudanum, renouvelé une fois par jour pendant les 3 jours suivants.

Les contractions utérines cessent complètement dès le second jour et la grossesse continue normalement.

Quelle troublante coïncidence que cette menace d'accouchement prématuré arrivant quatre heures après une injection sous-cutanée de sulfarsénol ! Comment ne pas conclure à l'influence de la médication, quand aucune autre cause n'apparaît, que le phénomène cesse avec le traitement et ne se reproduit plus ?

OBSERVATION XVIII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Intolérance aux injections intraveineuses de N.A.B. et aux injections sous-cutanées de sulfarsénol.

Jeanne L..., 26 ans, couturière.

13 octobre 1920. — Syphilis de date indéterminée et traitée il y a un an à Toulouse, à la Clinique du Professeur Audry, par 5 injections de N.A.B. intraveineux, suivies en novembre 1919 de 10 injections de un centigramme de cyanure de mercure.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

Du 13 octobre au 6 décembre 1920, la malade, qui suit très irrégulièrement son traitement malgré les conseils donnés, n'a reçu que 2 gr. 70 de N.A.B. intraveineux.

27 janvier 1921. — Céphalée depuis une huitaine de jours ; ces douleurs vont en s'accroissant et ont une prédominance vespérale ; l'impossibilité de suivre un traitement régulier fait qu'on ordonne des pilules de protoïodure de mercure à 0 gr. 03.

Réaction de Bordet-Wassermann + + +.

3 mars 1921. — La malade ne présente aucun accident. Un traitement prudent par le N.A.B. intraveineux est commencé par de très petites doses mais, malgré l'emploi d'adrénaline préventive, les injections sont mal tolérées ; après chaque piqûre on observe des ébauches de crises nitritoïdes, et le traitement est arrêté le 15 avril après une injection de 0 gr. 45.

23 août 1921. — En raison de l'intolérance que présente la malade aux injections intraveineuses de N.A.B., il est fait une série de cyanure de mercure par voie intraveineuse, dont il est fait 3 piqûres à 0 gr. 01, mais le traitement est interrompu en raison d'une stomatite mercurielle.

27 octobre 1921. — Etant donné l'intolérance de la malade au novarsénobenzol intraveineux et au cyanure de mercure, on décide de traiter M^{me} L... par des injections sous-cutanées de sulfarsénol.

27 Octobre 1921.	0 gr. 06
3 Nov. »	0 gr. 12
6 » »	0 gr. 18
10 » »	0 gr. 24
17 » »	0 gr. 30
24 » »	0 gr. 36
1 ^{er} Déc. »	0 gr. 42
8 » »	0 gr. 48

La malade, rentrée chez elle, a eu, quatre heures après cette injection, des sensations d'étouffement avec angoisse et striction thoracique puis a perdu connaissance. Elle s'est trouvée étendue par terre et détermine mal la durée de son état syn-copal. Revue le lendemain, 9 décembre 1921, elle se plaint de céphalées et d'une grande lassitude ; une injection de 1 milli-gramme d'adrénaline sous la peau fait rapidement disparaître ces troubles.

30 janvier 1922. — Réaction Bordet-Wassermann + + +.

Du 15 février au 23 mars. — Un traitement à l'huile grise est bien toléré, sans stomatite ; les injections ont été prati-quées tous les huit jours à la dose de 5 à 7 centigrammes.

6 avril 1922. — La réaction de Bordet-Wassermann se maintenant toujours positive, une nouvelle série de sulfarsénol sous-cutané est commencée à la dose de 0 gr. 12.

La malade éprouve dans la nuit des sensations d'étouffement et se plaint d'une céphalée qui a persisté pendant deux jours ; tout traitement par les arsénobenzènes est abandonné.

Il a été depuis institué un traitement au sel de bismuth (luatol), puis à l'huile grise ; le 14 septembre 1922, la réaction de Bordet-Wassermann était négative.

OBSERVATION XIX. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Intolérance aux injections intraveineuses de N.A.B. et aux injections sous-cutanées de sulfarsénol.

Louise D..., 35 ans, employée d'usine.

28 juillet 1921. — Syphilis tertiaire. Tubercules ulcéreux du front et du cuir chevelu. Le début de la maladie ne peut être précisé.

La malade a déjà suivi, du 1^{er} au 13 juillet 1921, un traitement intraveineux de 12 injections de un centigramme de cyanure de mercure.

On commence une série de novarsénobenzol intraveineux.

28 Juillet 1921.		0 gr. 15
1 ^{er} Août	»	0 gr. 30
5	»	0 gr. 45

18 août 1921. — La malade a été légèrement fatiguée par la dernière injection ; céphalée, état fébrile dans la nuit du 5 au 6 août. On répète la précédente dose, 0 gr. 45.

25 août 1921. — 0 gr. 60.

Le lendemain céphalée, nausées, frissons, le tout ayant duré deux heures.

1^{er} septembre. — 0 gr. 60, après une injection préventive d'adrénaline. L'injection est mieux supportée, mais la malade éprouve le lendemain une grande lassitude.

Etant donné l'intolérance persistante, on abandonne le trai-

tement et on prescrit 15 jours par mois, pendant trois mois, du sirop de Gibert.

5 janvier 1922. — Réaction Bordet-Wassermann + + + +.

En raison de la première série mal tolérée de N.A.B. intraveineux, on essaie le sulfarsénol en injections sous-cutanées.

5 Janvier 1922.	0 gr. 06
12 » »	0 gr. 12
19 » »	0 gr. 18
26 » »	0 gr. 18

Deux heures après cette dernière injection, la malade est prise de vomissements, de céphalée, de sensations d'étouffement, de fièvre ; indices nets d'une ébauche de crise nitritoïde.

Cette intolérance fait que l'on abandonne tout traitement par les arsénobenzènes. Il a été depuis institué chez cette malade un traitement par le bismuth (néotrèpol) qui est très bien supporté.

OBSERVATION XX. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES et de M. le Docteur JOULIA.

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne.)

Tabès confirmé.

Léontine D..., 38 ans, ménagère.

La malade se présente à la consultation le 2 février 1922 (syphilis ignorée), après avoir déjà été traitée dans un autre service par deux séries de 10 injections intraveineuses de N.A.B. de 0 gr. 15 dont la dernière, pratiquée le 14 décembre 1921, a été suivie d'une ébauche de crise nitritoïde suivie de céphalée, d'état fébrile et de lassitude. Au moment de l'examen, la malade est atteinte d'un tabès caractérisé par l'abolition des réflexes pupillaires, l'abolition des réflexes rotuliens, l'abolition de la sensibilité profonde ; on ne relève pas de crise gastrique mais des douleurs dans les veines et les jambes. La démarche est cependant assurée ; il n'y a pas de signe de Romberg.

On traite par le sulfarsénol sous-cutané.

2 Février 1922.	0 gr. 06
9 » »	0 gr. 12
13 » »	0 gr. 18
20 » »	0 gr. 24
23 » »	0 gr. 24
27 » »	0 gr. 30
2 Mars »	0 gr. 30
9 » »	0 gr. 36

Cette injection détermine, trois heures après, des vomissements, des sensations d'étouffement et de céphalée ; trois jours après, la malade se plaint d'une céphalée plus intense qui persiste une huitaine de jours pendant lesquels il est institué un traitement à l'adrénaline, *per os*, et en injections sous-cutanées. Tous ces accidents avaient disparu le 23 mars 1922.

Dans ces cinq observations de malades, dont quatre ont nettement présenté des symptômes de crise nitritoïde et dont une malade enceinte a été menacée d'un accouchement prématuré, nous retrouvons des symptômes identiques survenus après un « temps perdu » de 3 à 4 heures. Chez tous ces malades, le médicament paraît devoir être incriminé.

Trois de nos malades intolérants aux injections sous-cutanées étaient déjà des intolérants au novarsénobenzol intraveineux. Si nous rapprochons ces dernières observations de celles du précédent chapitre, nous voyons que le tiers environ des intolérants au N.A.B. intraveineux le sont aussi au sulfarsénol sous-cutané ; mais les 2/3 des malades intolérants au N.A.B. intraveineux ont parfaitement supporté des doses élevées par voie sous-cutanée. Ces malades étaient pour la plupart de petits intolérants, mais cependant nous avons vu des malades présentant des crises nitritoïdes graves qui supportaient sans incident le traitement sous-cutané. Celui-ci présente donc l'avantage très appréciable de conserver l'efficacité de la voie intra-

veineuse tout en la rendant plus pratique et à la portée de tous les praticiens.

Les crises nitritoïdes, après injections sous-cutanées, nous permettent d'affirmer, après M. le Professeur Petges et M. Chatellier, qu'elles ne doivent pas être considérées comme des accidents propres à la voie intraveineuse mais dues à l'action du médicament lui-même quelle que soit sa voie d'introduction dans l'organisme.

Les observations précédentes montrent que l'utilisation de la méthode sous-cutanée ne supprime pas les crises nitritoïdes ; les trois observations suivantes, que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Petges, mentionnent encore des cas d'accidents identiques, mais les crises ont été très sérieuses et ces faits prouvent que si ces accidents sont moins nombreux ils ne sont nullement atténués dans leur gravité elle-même.

OBSERVATION XXI. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Intolérance au N.A.B. intraveineux (crise nitritoïde grave). —

Intolérance au sulfarsénol sous-cutané (crise nitritoïde grave quatre heures après une injection de 0 gr. 24).

M. X..., 25 ans, ingénieur.

Se présente le 13 janvier 1920 dans mon cabinet porteur d'un chancre induré du gland en voie de guérison, d'une roséole caractéristique avec polyadénopathie, en même temps que d'une blennorragie mal soignée datant de cinq semaines environ.

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Examen des urines. — Pas d'albuminurie.

Traitement. — 12 injections intraveineuses de 1 à 2 centigrammes de cyanure de mercure ; 6 injections de N.A.B. de 0 gr. 15 à 0 gr. 90 entre le 26 janvier et le 21 février 1920 ; quelques heures après la sixième injection (0 gr. 90) céphalée

intense, pendant 2 à 3 jours, traitée par des granules d'adrénaline Clin à 1/4 de milligramme, de 4 à 8 par jour.

Pilules de Ricord pendant le mois de mars ; repos en avril.

Du 23 au 19 mai 1920. — 5 injections de N.A.B. de 0 gr. 30 à 0 gr. 75.

26 mai 1920. — La 6^{me} injection, à 0 gr. 90, était en train de se faire et 0 gr. 75 environ était injecté quand se déclanche une crise nitritoïde rouge d'abord, blanche ensuite, avec perte de connaissance, état syncopal pendant 10 minutes et impossibilité de se lever et de quitter la clinique où l'injection était faite, pendant trois heures. Traitement à l'adrénaline.

30 juin 1920. — La réaction de Bordet-Wassermann est négative ; il est prescrit des pilules de Dupuytren (les pilules de Ricord étant mal supportées) un mois sur deux jusqu'au 4 novembre 1920.

4 novembre 1920. — L'examen des urines, qui jusqu'à présent n'avait jamais décelé d'albuminurie, donne 0 gr. 65 par litre avec 1.600 centimètres cubes d'urine éliminée en 24 heures ; l'analyse complète n'indique aucune modification dans l'élimination normale mais l'existence de quelques globules rouges sans cylindre.

7 décembre 1920. — Après quelques jours de régime lacté puis lacto-végétarien et suppression de tout médicament, l'albuminurie a complètement disparu. Dans la crainte d'une crise nitritoïde, il n'est pas fait à nouveau de N.A.B. intraveineux.

Du 11 décembre 1920 au 11 janvier 1921 et du 11 février au 11 mars, le malade prend des pilules de Dupuytren.

26 mai 1921. — Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Urines normales, sans albuminurie.

Malgré cet état négatif de la réaction de Bordet-Wassermann, et instruit par la faussé sécurité des traitements incomplets, je conseille au malade, qui le demande d'ailleurs, de suivre un traitement par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Le sulfarsénol est choisi en raison de son indolence relative en injections sous-cutanées et de la facilité de son emploi avec la novocaïne.

28 Mai	1921.	Sulfarsénol sous-cutané	0 gr. 06
3 Juin	»		0 gr. 18
11	»	»	0 gr. 24

Les deux premières injections ont été parfaitement bien tolérées.

Je ne revois pas pendant une semaine M. X... malgré le rendez-vous donné pour le 14 juin ; il me revient le 18 juin, fatigué, pâle, et me raconte l'incident suivant. Quatre heures environ après l'injection qui avait été faite le 11 juin vers 2 heures de l'après-midi (2 heures 1/2 après un déjeuner léger), tandis qu'il était à son travail à l'usiné, il a senti des malaises avec sensation de défaillance et salivation ; instruit par la première crise nitritoïde, il a compris ce qui lui arrivait et, abandonnant son travail avec décision, il est rentré immédiatement chez lui avec quelques difficultés ; il a grand'peine, après un trajet de 5 à 6 minutes, à monter l'escalier de son domicile et aussitôt dans son appartement il est pris de congestion de la face, de picotement des conjonctives, d'œdème des lèvres, de salivation avec toux persistante, sensation d'étouffement, chaleur de la poitrine, douleur précordiale, puis il perd connaissance malgré les soins de l'assistance (il était environ 6 heures) ; il ne reprend connaissance que vers 8 heures 1/2 du soir seulement, fort étonné, malgré l'obnubilation et la confusion dont il était atteint, de voir auprès de lui le Professeur Arnózan que l'entourage avait mandé, et qui s'était rendu en toute hâte, malgré les occupations bien connues, sur l'indication qu'on lui avait donné qu'il s'agissait d'un état très grave.

Sa famille n'avait pas vu rentrer M. X... mais avait entendu, avec quelque émoi, la quinte de toux et ses gémissements, et n'avait pénétré dans sa chambre qu'après que la cessation de tout bruit ait fait présager quelque événement sérieux.

M. le Professeur Arnózan a bien voulu me relater son examen et me dire qu'arrivé vers huit heures du soir auprès du malade, il l'avait trouvé dans un état syncopal des plus graves ; pâle, les pupilles dilatées, avec bruits cardiaques peu perceptibles, pouls misérable, arythmique, et qu'il avait été fort embarrassé pour porter un diagnostic, qu'il avait pensé à une intoxication sérieuse contre laquelle il n'avait pu faire

qu'une thérapeutique symptomatique toni-cardiaque : spar-téine, caféine, éther, huile camphrée.

Pendant la nuit, M. X... fut encore très fatigué, avec sensation continuelle de défaillance et de mort imminente.

Le lendemain matin, quand à 8 heures 1/2 M. Arnozan le visitait à nouveau, le cœur était encore mou avec pouls faible et arythmique.

Il n'existait pas d'albumine dans les urines.

48 heures après, il persistait encore de la fatigue, puis tout s'est atténué ; M. X... est guéri complètement de cet accident, jurant, avec moi, qu'il ne recevrait plus d'arsénobenzène sous quelque forme que ce soit.

1^{er} décembre 1922. — Depuis le mois de juin 1921, M. X... a suivi un traitement par pilules, un mois sur deux, soit de Ricord, soit d'hectargyre ; il a d'ailleurs fort bien supporté l'hectine de ce dernier produit, il va parfaitement bien, n'a plus d'albumine, et la réaction de Bordet-Wassermann, faite tous les trois mois, reste négative.

OBSERVATION XXII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Crise nitritoïde grave quatre heures après une injection de sulfarsénol sous-cutané.

M. X..., 25 ans.

Se présente dans mon cabinet le 23 décembre 1921 et me raconte qu'il a eu des relations avec une femme, depuis 15 jours, qui est en pleine floraison de syphilis secondaire avec plaques muqueuses buccales et vulvaires, dont il me donne le nom et chez qui j'ai porté la veille un diagnostic de syphilis, me dit-il ; il me montre au surplus l'ordonnance que j'ai remise à la malade, à qui j'ai fait déjà dans la semaine deux injections de N.A.B. intraveineux.

Sans lui confirmer ou lui infirmer ces détails, je lui conseille de faire appliquer le traitement préventif que je désapprouve, en règle générale, que j'ai souvent refusé de faire

dans bien des cas mais qui me paraît ici tout à fait indiqué.

Dans l'impossibilité où il est de venir pour recevoir des injections intraveineuses, il reçoit des injections sous-cutanées de sulfarsénol aux doses de 0 gr. 06, 0 gr. 12, 0 gr. 18, 0 gr. 24, du 23 décembre 1921 au 6 janvier 1922.

Le 11 janvier 1922, M. X..., obligé de partir en voyage, reçoit une injection de 0 gr. 30 avant son départ.

Quatre heures environ après cette injection, il est pris d'accidents qu'il m'a racontés ultérieurement et qui sont la reproduction exacte de ceux de l'observation précédente ; à cela près que le médecin appelé, ignorant complètement l'origine des phénomènes observés en face d'un malade sans connaissance et ne pouvant pas évidemment en deviner la signification, le saigna copieusement à deux reprises dans le courant de la soirée et de la nuit ; dans le but de calmer sans doute la dyspnée (?) il lui pratiqua en outre une injection de morphine.

Les suites furent bénignes, malgré une grande lassitude pendant 48 heures.

OBSERVATION XXIII. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Crise nitritoïde grave après quatre heures d'une injection sous-cutanée de sulfarsénol.

M. R... Jean, 38 ans, mécanicien de chemin de fer.

Atteint de syphilis secondaire, roséole, chancre en juillet 1920, traité par 8 injections de N.A.B. pendant ses jours de repos puis en janvier et février 1921, après avoir pris dans l'intervalle des injections de cyanure de mercure, de calomel, et un traitement pilulaire dans une ville hors de Bordeaux, reste pendant six mois environ sans traitement et revient me consulter le 11 juin 1921 avec des plaques muqueuses péri-anales et pharyngiennes.

Réaction de Bordet-Wassermann + + + +.

Ses obligations professionnelles lui permettant de rester à Bordeaux pendant quelques mois avec bien entendu des dépla-

cements que comporte ses fonctions de mécanicien, un traitement arsénical est décidé, mais comme il a mal supporté les dernières injections de N.A.B. et qu'il a présenté une petite crise nitritoïde, le traitement au sulfarsénol est pratiqué par voie sous-cutanée, à la condition que me suggèrent les accidents précédemment observés, de ne pas subir d'injections les jours où il serait de service ; ainsi fut décidé et, sans incident, il reçoit :

11	Juin	1921.		0 gr. 06
15	»	»		0 gr. 12
20	»	»		0 gr. 18
24	»	»		0 gr. 30
28	»	»		0 gr. 42

Vers 8 heures, soit environ 4 heures après la dernière injection de sulfarsénol à 0 gr. 42, le malade a présenté une véritable crise nitritoïde avec perte de connaissance de une à deux minutes, sans suites autres que la fatigue habituellement observée en pareil cas.

Voici trois observations qui revêtent véritablement le caractère dramatique de toutes les crises nitritoïdes, avec en plus l'ignorance de l'entourage et du médecin appelé pour les traiter. Par cela elles montrent leur caractère de gravité plus grande puisque le malade est en quelque sorte sans secours, à l'occasion d'un accident dont la cause est connue seulement par le médecin qui a fait la piqure.

A ce titre, on peut considérer l'injection sous-cutanée comme plus dangereuse que l'injection intraveineuse, à moins que le malade, bien averti de ce qui peut survenir, ne sache qu'il ne doit en aucune façon cacher à l'entourage et à son médecin de famille la cause de son mal, de manière à pouvoir bénéficier du traitement spécifique par l'adrénaline.

Il faut que le malade soit prévenu qu'il ne doit pas, et ne peut pas accomplir certains exercices, certains travaux,

après une injection de ce genre et en particulier tous les travaux qui font courir un danger à une collectivité.

Néanmoins il est bien entendu, comme le dit M. le Professeur Petges, que ces accidents sont plus rares avec l'injection sous-cutanée qu'avec l'injection intraveineuse.

OBSERVATION XXIV. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Accident du troisième jour, consécutif à une troisième injection de sulfarsénol sous-cutané (0 gr. 18).

M^{me} H. X..., 26 ans.

A contracté la syphilis en 1916 et aurait eu un chancre d'une grande lèvre, la roséole et des plaques muqueuses. Réaction de Bordet-Wassermann + + +. A reçu 5 injections de novarsénobenzol à cette époque puis à pris de la vaniamine pendant quelques mois et n'a rien fait depuis. Elle m'est conduite le 5 octobre 1922 par mon confrère, le Docteur Grenier de Cardenal (d'Argelès). Elle présente en outre des syphilides pigmentaires du cou et une polyadénopathie d'ailleurs ancienne, plusieurs groupes de syphilides papulo-tuberculeuses sur des placards d'érythème infiltré, cuivré, du plus beau type tertiaire qu'il soit, sur le front, le cuir chevelu, la région mastoïdienne.

Obligée de voyager avec son mari, il est impossible de faire suivre à M^{me} X... un traitement intensif et je lui prescris un sirop mixte avec deux centigrammes de biiodure et deux grammes d'iodure de potassium par jour pendant un mois.

10 novembre 1922. — Les lésions locales sont améliorées mais non guéries ; prescription : repos jusque vers le 20 novembre 1922.

23 novembre 1922. — Reprise du sirop mixte.

11 décembre 1922. — La malade, en déplacement continu, n'a pris le sirop que pendant 3 à 4 jours mais, fixée à Bordeaux, va pouvoir suivre un traitement plus énergique.

Son mari et elle, très nerveux, ont la crainte des injections

intraveineuses qui l'ont beaucoup fatiguée antérieurement ; très impressionnable et irritable, M^{me} X... insiste pour avoir un traitement sous-cutané.

Elle reçoit aux intervalles habituels, du 11 au 29 décembre, les doses suivantes de sulfarsénol sous-cutané : 0 gr. 06, 0 gr. 12, 0 gr. 18.

1^{er} janvier 1923. — Près de 66 heures après la dernière injection de 0 gr. 18, après avoir eu d'ailleurs de la fièvre, de la céphalée dès le soir de cette injection, symptômes survenus 5 à 6 heures après, avec température de 38 à 38°5 qui a duré toute la nuit, M^{me} X..., bien qu'elle eut pris pendant les 2 jours 1 milligramme d'adrénaline, présente donc vers la 66^e heure une céphalée solennelle, subite, violente, que rien ne calme, qui dure pendant 1 heure 1/4 en s'accroissant, qui commence à céder à l'ingestion de 8 granules d'adrénaline Clin à 1/4 de milligramme, puis s'atténue progressivement dans le cours des deux jours suivants.

Je revoir la malade le 5^e jour ; elle souffre encore de la tête mais se sent mieux ; la céphalée décroît ; elle me signale qu'elle a encore de la douleur et de la raideur de la nuque et de la rachialgie très accentuée.

Il s'agit ici d'un véritable accident du deuxième troisième jour, annonciateur d'une apoplexie séreuse qui n'est pas survenue grâce peut-être à l'usage prescrit d'avance d'adrénaline.

OBSERVATION XXV. (Résumée.)

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Accident du troisième jour. — Début d'apoplexie séreuse consécutive à une cinquième injection de sulfarsénol sous-cutané (0 gr. 42).

M. R. J..., 32 ans.

Se présente dans mon cabinet le 22 juillet 1920 ; il a eu, deux mois avant, un chancre induré non traité et, vers le 2 juillet, il a vu pour la première fois un spécialiste qui lui a prescrit des pilules de Ricord. Quand je vois M. X... pour la

première fois, il n'a plus de roséole mais présente les vestiges d'un gros chancre induré, cicatrisé, saillant, cartilagineux, du reflet prépuccial avec polyadénopathie caractéristique.

Il reçoit jusqu'au 6 août 1920 13 injections de cyanure de mercure et, le 8 août, une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de N.A.B.

Le 12 août. — 0 gr. 30.

Le 17 août. — 0 gr. 45.

18 août. — M. R... a présenté, 5 à 6 heures après la dernière injection, des frissons, de la fièvre avec céphalée, malaises, courbatures. La fièvre a duré pendant quelques heures, la céphalée jusqu'à ce matin ; il se sent encore mal en train et courbaturé.

20 août. — Le malade est encore fatigué, courbaturé, avec céphalée légère, et il présente un érythème généralisé avec œdème cutané, ne respectant pas la face ni les mains, parsemé de petites papules boutonneuses d'aspect rubéolique généralisé. Il se sent d'ailleurs mieux depuis ce matin et a pris une purgation au sulfate de soude et magnésie.

22 août. — L'éruption a pâli ; elle rappelle celle de la rougeole sur le déclin, mais il persiste de la céphalée avec raideur douloureuse de la nuque.

Du 22 au 31 août. — M. R... reçoit 10 injections à 1 centigramme de cyanure de mercure et, pendant le mois de septembre, 5 injections de calomel à une semaine d'intervalle chacune à la dose de 8 centigrammes.

Les douleurs de la nuque et la céphalée ont disparu vers le 27 août, probablement à cause du traitement cyanuré mercuriel.

4 juillet 1921. — Ayant conseillé à M. R... de prendre des pilules de Ricord pendant un mois sur deux dans la crainte d'un nouveau traitement arsénobenzolé, je n'ai plus revu le malade jusqu'à aujourd'hui et il m'apprend, pour mon plus grand ennui, qu'il n'est pas revenu parce qu'il s'est marié malgré mes conseils et il me raconte qu'il a reçu, chez un autre médecin à qui il n'a pas parlé des accidents post arsénobenzolés antérieurs, des injections sous-cutanées de sulfarsénol soit :

11	Juin	1921.	0 gr. 06
15	»	»	0 gr. 13
20	»	»	0 gr. 18
24	»	»	0 gr. 30
28	»	»	0 gr. 42

et qu'il a présenté vers le début du troisième jour, après cette cinquième injection à 0 gr. 42, un mal de tête et une fatigue générale qui se sont aggravés pendant 24 heures. Il les a fort intelligemment rapprochés des accidents d'août 1920 et appliqué le même traitement adrénaliné. Il présente encore de la céphalée, de la raideur de la nuque qu'il sent s'atténuer et qui ne paraissent plus inquiétants.

9 mars 1922. — Traité simplement par pilules et sirop de Gibert, M. X., paraît aller très bien ; il a une réaction de Bordet-Wassermann négative.

7 décembre 1922. — Réaction de Bordet-Wassermann se maintient négative ; le traitement est cependant continué par des pilules de Ricord.

Ces deux observations indiquent bien qu'il peut survenir, après traitement sous-cutané par des arsénobenzènes, les accidents dits du 3^{me} jour et même, sans doute, la grande apoplexie séreuse.

Il n'y a d'ailleurs aucune raison pour qu'ils ne surviennent pas puisque l'injection sous-cutanée ne fait que ralentir et retarder l'absorption du médicament et que, si elle est susceptible d'atténuer ou de diminuer le nombre des accidents précoces, elle ne peut avoir aucune influence sur les accidents tardifs.

OBSERVATION XXVI.

Au moment de livrer notre thèse à l'impression, M. le Professeur Petges nous signale un cas très grave qu'il vient

d'observer, avec le Professeur Auché, dont la relation complète sera faite prochainement à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie :

Apoplexie séreuse survenue quelques heures après une première injection de six centigrammes de sulfarsénol par voie sous-cutanée, dans du solvant Corbière, chez une femme de 25 ans, avec coma et anurie ayant persisté durant plus de 40 heures, et céphalée intense durant une semaine.

OBSERVATION XXVII.

Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.

Syphilis secondaire floride. — Traitement mercuriel puis au sulfarsénol sous-cutané. — Crise nitritoïde immédiate à la suite d'une cinquième injection (0 gr. 30).

M. X..., 28 ans, négociant à Bordeaux.

Vient avec sa femme me consulter, le 30 août 1922, porteur du résultat d'une réaction de Bordet-Wassermann, faite par les Docteurs Bonnard et Piéchaud, très positive. Comme sa femme, il présente une syphilis secondaire floride et les traces d'un chancre induré du prépuce, une polyadénopathie caractéristique, roséole sur le déclin, laryngite érythémateuse avec enrouement, anémie, pâleur, perte de force.

Il est de constitution frêle, indépendamment d'un amaigrissement dû à cette syphilis et il a présenté de l'albuminurie pendant plusieurs mois, à diverses reprises, depuis l'enfance.

M. X... étant en vacance jusqu'en octobre dans une région où il est impossible de subir un traitement intraveineux, je ne puis que lui conseiller de suivre un traitement mercuriel par voie digestive et je lui prescris de l'élixir Déret à dose de une cuillerée à café au repas du matin et une cuillerée à soupe aux deux grands repas.

1^{er} octobre 1922. — M. X... est très amélioré ; la roséole,

l'enrouement, la fatigue ont disparu ; l'état général est parfait, il a engraisé de deux kilogs environ.

Pour ne pas commencer immédiatement un traitement arsénical, je pratique 15 injections de cyanure de mercure et, après 10 jours de repos, nécessités par un voyage, un traitement au sulfarsénol par voie sous-cutanée est décidé.

5 novembre 1922. — M. X... a dû s'absenter pendant quelques jours durant lesquels il a pris de l'élixir Déret aux doses indiquées ; il reçoit une injection de 0 gr. 06 de sulfarsénol sous-cutané après examen des urines qui ont fait l'objet d'une analyse complète par un pharmacien et qui ne contiennent pas d'albumine et ont une formule normale.

28 novembre 1922. — Aux intervalles habituels, M. X... a reçu 5 injections de sulfarsénol sous-cutané (0 gr. 06, 0 gr. 12, 0 gr. 18, 0 gr. 24, 0 gr. 30) ; aujourd'hui, immédiatement après la piqûre, il s'habille et, tandis que je pratique l'injection à sa dame, je remarque qu'il a une attitude bizarre, un mouchoir sur le visage et toussant d'une toux sèche ; je lui demande, en terminant l'injection à sa femme, ce qu'il a, il ne me répond pas et allant à lui je le fais coucher.

Obnubilé, congestionné, les conjonctives rouges, les lèvres violacées, le regard vague, il porte les mains à la poitrine et à sa région précordiale puis tousse longuement et bruyamment ; c'est la véritable crise nitritoïde, qui d'ailleurs ne va pas jusqu'à la perte de connaissance et se dissipe assez vite pour que M. X... puisse repartir avec sa femme au bout d'une dizaine de minutes, la démarche un peu incertaine et très las.

Sa femme me téléphone quelques heures après que l'incident n'a rien été et, qu'après deux heures de repos, son mari a pu déjeuner, malgré mes recommandations d'ailleurs, et partir pour ses affaires.

« On pourrait dire que par suite d'une erreur technique l'injection n'a pas été sous-cutanée et qu'elle a été intraveineuse. Je dénie absolument la possibilité de cette interprétation ; outre la pratique de ces injections, j'ai une méfiance très grande de la possibilité de cet incident (injection intra-

veineuse dans une veine de l'hypoderme ou d'un muscle) et je prends les précautions les plus minutieuses ; pour l'éviter, l'aiguille est mise en place avant les manipulations nécessaires et, au moment d'injecter le liquide, j'aspire de manière à être bien certain que le sang ne vient pas dans la seringue ; l'existence de la bulle d'œdème artificiel provoqué par le liquide dans l'hypoderme et la douleur locale ressentie par le malade me démontrent dans ce cas que l'injection a été bien faite dans l'hypoderme et que le liquide y est resté. »

CHAPITRE V

Discussion.

Dans la première partie de notre thèse, nous nous sommes efforcés de donner un résumé de l'histoire des arsénobenzènes qui, de 1905 jusqu'à ces derniers jours, ont été utilisés dans le traitement de la syphilis. Nous avons voulu mettre en évidence les transformations successives qu'ont subi les chaînes latérales fixées au noyau dioxy-diamino-arsénobenzol, base du 606, pour arriver à constituer des sels injectables par voie sous-cutanée, efficaces, indolores, utilisables par tous les praticiens avec le minimum de dangers pour le malade.

Dans la partie traitant des injections sous-cutanées, nous nous sommes volontairement astreints à publier des faits et nous voulons maintenant en dégager les avantages et les inconvénients de la méthode que nous avons suivie. Nous parlerons d'abord de son activité, de son action durable, de sa tolérance, de la supériorité qu'elle présente sur l'emploi de solutions glucosées de 914, mais aussi des incidents et des accidents qu'elle provoque.

Nous avons justifié notre choix de l'emploi du sulfarsénol ; c'est le seul sel qui puisse être injecté par voie hypodermique, à doses fortes, avec le minimum de douleurs ; son efficacité est certaine, les observations I, II, III, IV, V, VI, VII le montrent. Si nous comparons les observations I et VII, nous voyons qu'après la deuxième injection (0 gr. 12) il n'a pas été possible de retrouver de trépo-

nèmes à la surface des lésions. L'examen microscopique, dans l'observation VII, a été pratiqué par M. le Professeur Petges ; nous avons fait nous-même l'examen de l'observation I ; les deux résultats sont identiques et nous permettent de conclure qu'après une deuxième injection (0 gr. 12) de sulfarsénol sous-cutané, le tréponème a disparu de la lésion initiale. La rapidité d'action de cette méthode sous-cutanée égale donc ici celle de la méthode intraveineuse.

Il existe cependant, par la voie sous-cutanée, un certain retard de cicatrisation ; ce « temps perdu » semble varier avec la période de la syphilis et croître avec l'âge de cette dernière.

Dans le cas de chancre induré, le retard nous paraît être de 3 à 4 jours ; les observations I, III, VII paraissent en fournir la preuve.

La roséole et les plaques muqueuses disparaissent en général après la quatrième injection, comme on le voit dans les observations III et IV.

Les injections intraveineuses de N.A.B. auraient-elles agi plus rapidement ? Il est probable que nous serions arrivé au même résultat après deux à trois injections de N.A.B. intraveineux ; la guérison objective de ces lésions paraît être retardée de 4 à 6 jours. Dans les cas de syphilis tertiaire, le « temps perdu » nous a paru être égal à une huitaine de jours au maximum (observation VII).

Au chapitre III, deuxième partie (b), nous avons étudié l'influence des injections sous-cutanées de sulfarsénol sur la réaction de Bordet-Wassermann. Si nous résumons les commentaires, qui suivent les observations, nous voyons qu'à la période préhumorale, à la période de « diagnostic microscopique », les résultats sont identiques à ceux de la voie intraveineuse ; la réaction de Bordet-Wassermann, dans l'observation VII, se maintient négative, et toute l'apparence de guérison est obtenue.

A la période humorale, la réaction de Bordet-Wasser-

mann est influencée de la même façon que par les injections intraveineuses d'arsénobenzènes ; cependant, l'observation VIII paraît nous montrer l'efficacité plus grande de la méthode sous-cutanée au sulfarsénol, et les observations III, VII, VIII, XII nous incitent à penser à l'effet plus durable de cette dernière méthode. Cependant, les observations IX et X mentionnent deux cas d'insuccès ; cet échec se rencontre aussi avec la méthode des injections intraveineuses.

Nous avons traité 8 malades intolérants au N.A.B. intraveineux ; sur ces 8 malades, 5 ont très bien supporté un traitement énergique par voie sous-cutanée ; il est donc indéniable que cette dernière voie diminue le nombre d'accidents, mais il est essentiel de faire remarquer que les accidents ne sont pas toujours supprimés. Nous reviendrons sur le caractère de fausse sécurité que présente parfois la pratique des injections sous-cutanées.

La méthode des injections intraveineuses, d'action plus rapide, restera la méthode de choix des syphiligraphes.

Pour que le traitement par les arsénobenzènes puisse être appliqué à tous les syphilitiques, il faut que la méthode d'injection de ces sels soit par sa simplicité mise à la portée de tous les praticiens.

Sans doute le 606, peu maniable, a été remplacé par le 914 ; mais bien que la méthode intraveineuse des injections concentrées de novarsénobenzol, suivant la technique de Ravaut, marque un sérieux progrès, elle demande cependant une spécialisation dans un bon nombre de cas.

La méthode des injections sous-cutanées est une méthode d'attaque au même titre que la méthode intraveineuse ; elle a sur elle la supériorité considérable de sa simplicité. Nous avons eu l'occasion de nous livrer, pour quatre départements, à une enquête qui nous a appris qu'en dehors des grandes villes, où les spécialistes sont plus nombreux, un ou deux médecins, par département, traitent couramment la syphilis par des injections d'arsé-

nobenzènes ; et cependant la vérole fait autant de ravage à la campagne qu'à la ville.

La voie sous-cutanée ne demande pas de spécialisation ; elle est à la portée de tous et devrait être utilisée par tous les praticiens qui n'ont pas l'expérience de la méthode intraveineuse ; car l'efficacité des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis est hors de discussion.

Le médecin isolé dans la campagne possède en elle une méthode pratique et curative.

Le spécialiste, lui-même, y trouve une commodité. Un malade vient-il de loin le consulter ? Il peut, le diagnostic établi, adresser le malade à un médecin traitant conseillant la marche à suivre.

Le syphilitique, surtout, peut bénéficier de cette méthode, car il sera traité sur place. Il est des malades qui feront des sacrifices pécuniaires pour leur traitement ; mais si, à cette dépense, viennent encore s'ajouter des frais de voyage, des pertes de temps, l'intéressé, négligeant les accidents tardifs parfois si redoutables de sa maladie, abandonnera toute médication vraiment active.

La prophylaxie de la maladie peut être heureusement simplifiée par cette vulgarisation du traitement.

Dans la lutte que les moyens actuels de la thérapeutique nous donnent pour combattre la syphilis, tant au point de vue individuel que social, il importe de trouver le moyen qui, à un maximum d'efficacité et à un minimum de danger, joigne les meilleures possibilités d'un traitement facile à suivre. Chacun est à la recherche de la méthode la plus pratique, la plus efficace, la plus inoffensive, celle que tout praticien a le droit de demander.

La méthode des injections sous-cutanées de novarsénobenzol dissous dans une solution anesthésique glucosée, méthode de Balzer, marque un sérieux progrès vers la vulgarisation du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes ; mais les doses injectées sont faibles. Il est difficile de dépasser en une seule injection la dose de 0 gr. 45.

Il faut donc répéter ces doses fréquemment. Aller tous les jours ou tous les deux jours chez un médecin, ou dans une consultation hospitalière, pour suivre une cure sous-cutanée, est compatible avec une cure passagère en période d'accidents, incompatible avec le traitement prolongé qu'exige la recherche de la guérison de la syphilis.

L'injection sous-cutanée de novarsénobenzol suppose des doses faibles ou moyennes tout au plus, l'injection intraveineuse permet l'administration de doses fortes : 0 gr. 75, 0 gr. 90 et plus ; par conséquent espacées d'une semaine. L'injection intraveineuse réalise une économie de temps pour le syphilitique, épargne aussi sa bonne volonté et son désir de se traiter.

Que dire donc à ce sujet des cas où il faut traiter une femme ignorante de son diagnostic ? Ne sera-t-il pas plus facile de lui faire accepter quelques cures de 6 à 8 injections que la série interminable des injections à petites ou moyennes doses ?

Mais il est des cas où la méthode sous-cutanée est seule applicable ; chez l'hérédo-spécifique précoce, le jeune enfant, la syphilitique aux veines filiformes.

Sans doute le sulfarsénol sous-cutané apporte de sérieux avantages. Il est possible de pratiquer avec lui de hautes doses presque indolores ; mais les injections de ce sel ne sont pas toujours sans inconvénient et sans danger, sa tolérance n'est pas parfaite.

Nous avons cherché, dans le chapitre traitant des accidents des injections sous-cutanées, à bien mettre en évidence ces accidents retardés. En effet, M. Minet (de Lille) prétend que l'injection sous-cutanée d'arsénobenzènes met sûrement les malades à l'abri des accidents graves et mortels de l'injection intraveineuse ; cette opinion est dangereuse, sans base clinique suffisante, et susceptible de provoquer de terribles désillusions aux praticiens et spécialistes qui accepteraient cette opinion.

Nous devons insister sur les crises nitritoïdes déchainées

par cette méthode ; car ici cette crise présente un danger particulier non par son caractère, mais par les circonstances dans lesquelles elle se produit.

Lorsque l'injection intraveineuse d'arsénobenzène provoque une crise nitritoïde, celle-ci est immédiate, point de « temps perdu », l'injection n'est quelquefois pas terminée ; le plus souvent elle apparaît dans les quelques minutes qui suivent l'injection. Le médecin, averti, peut agir immédiatement.

La crise nitritoïde est dans la méthode des injections intraveineuses « un loyal adversaire ».

Avec la méthode sous-cutanée, la crise nitritoïde est considérablement retardée. Il existe un « temps perdu » car elle n'apparaît que plusieurs heures après, peut ne pas être atténuée et être aussi grave. L'injection pratiquée, le malade quitte le cabinet de son médecin sans présenter de troubles ; puis, trois à quatre heures après, le malade est pris d'un malaise subit, de sensations d'étouffement, d'angoisse précordiale, de constriction thoracique, et peut tomber en un état syncopal parfois grave, toujours impressionnant. Le médecin appelé à lui donner des soins peut tout ignorer du malade. Le diagnostic ne s'impose pas, il y a hésitation ; la méthode thérapeutique spécifique par l'adrénaline n'est pas appliquée, le danger qui en résulte peut être sérieux.

La crise nitritoïde est ici un adversaire sournois. Il faut que l'entourage du malade soit prévenu et que ce dernier ait chez lui tout le nécessaire pour combattre une crise éventuelle.

Ce retard dans le déclenchement des crises nitritoïdes fait de la voie sous-cutanée une méthode parfois plus dangereuse que la voie intraveineuse car elle offre un caractère de fausse sécurité ; c'est un accident qu'il faut que les praticiens connaissent bien car si la méthode sous-cutanée est simple et à la portée de tous, elle peut être aussi plus dangereuse à cause du retard des accidents.

La crise nitritoïde n'est pas le seul accident que nous ayons constaté ; les observations XXI, XXV et XXVI mettent en évidence des accidents tardifs du deuxième, troisième jour, où la grande apoplexie séreuse était à craindre. L'observation XXVI signale même un cas d'apoplexie séreuse survenue quelques heures après une première injection sous-cutanée de 0 gr. 06 de sulfarsénol.

Quant aux incidents, de poussées fébriles, de céphalée, d'érythrodermie, ils nous ont paru identiques à ceux provoqués par les injections intraveineuses ; mais il est un fait à remarquer, c'est que nous n'avons jamais rencontré de cas d'ictère précoc ou tardif.

Si nous faisons la proportion des accidents après injections sous-cutanées d'arsénobenzènes, nous trouvons pour cent malades traités :

Quatre crises nitritoïdes ;

Trois malades présentant des œdèmes localisés ou des accidents érythrodermiques ;

Un accident encéphalitique du troisième jour.

Si nous comparons le nombre de crises nitritoïdes après injections sous-cutanées, 4 %, et après injections intraveineuses, 11 % (hommes et femmes compris), nous voyons que la voie sous-cutanée supprime 7 % de ces accidents. Il reste bien entendu que dans nos statistiques nous avons compris les crises nitritoïdes graves et les ébauches répétées de crises légères ; il est probable que ces dernières ne se seraient pas manifestées, avec la méthode intraveineuse, si le traitement préventif à l'adrénaline avait été systématiquement appliqué.

Quant aux accidents cutanés ou tardifs, ils sont aussi nombreux dans les deux cas.

La fréquence des accidents après injections sous-cutanées, observés par M. le Professeur Petges depuis quelques semaines, opposés à leur rareté dans le cours des deux dernières années, l'incite à incriminer pour certains pro-

duits une crise de fabrication, comme il en a été signalé pour d'autres arsénobenzènes.

La simplicité de la méthode sous-cutanée conduit souvent à utiliser les arsénobenzènes avec trop de désinvolture et à oublier qu'ils sont toxiques par eux-mêmes ou par la faute d'une idiosyncrasie, qu'ils doivent être maniés avec un certain nombre de précautions dont la principale est d'avertir le malade de ce que le médicament peut provoquer, de le mettre à même de recevoir les secours et les soins nécessaires.

M. le Professeur Petges compare l'injection intraveineuse à la pluie d'orage qui inonde rapidement tout et ravine quelquefois, les injections intramusculaires ou sous-cutanées aux pluies d'automne qui pénètrent lentement et mouillent mais inondent parfois aussi.

CONCLUSIONS

I. — La voie sous-cutanée, dans l'administration des arsénobenzènes, est simple, de technique facile, à la portée de tous, peu douloureuse.

Elle séduit en laissant espérer la suppression des incidents et des accidents consécutifs aux injections intraveineuses.

C'est la voie la plus accessible au praticien, lui permettant de traiter lui-même ses syphilitiques soit seul, soit sous la direction d'un spécialiste.

II. — Son action thérapeutique égale en efficacité celle de la voie intraveineuse avec un retard (temps perdu de M. PETGES) de 3 à 4 heures au point de vue de l'absorption, durée que l'on peut apprécier par le moment d'apparition habituel des incidents ou des accidents observés; de 4 à 6 jours au point de vue de l'action thérapeutique objectivement appréciable.

III. — Son influence sur la réaction de Bordet-Wassermann est aussi active que celle de la voie intraveineuse, mais plus lente en raison du temps perdu, elle paraît être plus prolongée.

IV. — *L'inocuité de la voie sous-cutanée n'est qu'apparente et illusoire ; elle peut provoquer, avec le sulfarsénol comme avec n'importe quel autre produit, tous les incidents et accidents de la voie intraveineuse (crise nitritôide aussi bien que l'apoplexie séreuse) avec cependant une fréquence moindre (3/5 en moins).*

V. — Certains intolérants aux injections intraveineuses supportent bien les injections sous-cutanées, d'autres non.

VI. — Les incidents et accidents sont exceptionnellement immédiats ; ils sont plus souvent retardés de quelques heures et se passent alors hors de la présence du médecin, donnant ainsi une fausse sécurité, si toutes mesures ne sont pas prises et toutes recommandations faites au malade en prévision de leur apparition et des moyens de les combattre.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

G. PETGES.

Vu :

Le Doyen,

Dr C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 15 Février 1923.

Le Recteur de l'Académie,

Pour le Recteur:

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

G. CIROT.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ARNOZAN et CARLES. — Précis de thérapeutique, tome 1, page 286.

AZÉMAR. — Traitement de la syphilis par les injections rectales de novarsénobenzol. (Thèse de Toulouse, 1918.)

BALZER. — Altération des ampoules d'arsénobenzol et de galyl huileuses et glucosées pour injections intramusculaires. (*Bulletin Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, n° 7, 1919.)

— Traitement de la syphilis par les injections sous-cutanées d'arsénobenzènes. (*Journal des Praticiens*, 25 octobre 1922.)

BERNARD. — Le sulfarsénol. (In *Scapel*, 19 octobre 1919.)

BELGODÈRE. — Un procédé pour éviter les crises nitritoïdes. (*Ann. des Maladies Vénériennes*, 1921, page 316.)

BERTIN. — L'amino-arsénol-phénol (132) dans le traitement de la syphilis par voie intramusculaire. (Thèse Paris, 1922.)

BLECHMANN. — Technique des injections par les veines jugulaires et épicroaniennes chez les nourrissons ; ses applications au traitement de la syphilis héréditaire par le néosalvarsan. (*Paris Médical*, 31 janvier, 1914.)

BLOCH (Marcel) et POMARET. — Avantages théoriques et application pratique de la voie intramusculaire pour l'injection des arsénobenzènes. (*La Médecine*, novembre 1921.)

CASTAIGNE et CATHALA. — Syphilis hépatosplénique avec ictère et albuminurie paroxystique à figure. (*Journal Médical français*, février 1920.)

- CARMINOW. — Sulfarsenol in the treatement of syphilis with special reference to its administration by hypodermic injections. (*The Lancet*, 31 juin 1920.)
- COUSIN. — Moyens d'apprécier la qualité de l'arsénobenzol. — Dosage de l'amino-oxy-phénylarsénoxyde. (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, 14 juin 1920.)
- CHABROUX. — Le sulfarsénol dans le traitement de la syphilis. (*La Semana medica*, de Buenos-Ayres, n° 37, 1920.)
- CHATELLIER. — Le traitement de la syphilis et de quelques dermatoses par le sulfarsénol intramusculaire. (*Toulouse médical*, mars 1920.)
- CHEINISSE. — Les accidents en série des arsénobenzols. (*Presse médicale*, 14 mai 1921.)
- Quelques procédés pratiques pour éviter le choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes. (*Presse Médicale*, 26 juin 1921.)
- DANYSZ. — Suite de mémoires « Sur les arsénobenzènes ». (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1903, 1906, 1917.)
- Luargol et Silbersalvarsan. (*Presse Médicale*, 26 janvier 1921.)
- DUHOT (de Bruxelles). — Considérations générales sur le traitement actuel de la syphilis par les arsénobenzols. (*Revue belge d'Urol. et Dermat. Syphil.*, octobre 1921.)
- DUPÉRIÉ. — Les injections sous-cutanées de novarsénobenzol en solution novocaïnée dans le traitement de l'hérédo-syphilis. (*Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales*, Bordeaux, décembre 1920.)
- Travaux récents sur la syphilis héréditaire. (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*, Bordeaux, septembre 1922.)
- DUPÉRIÉ et ENCONTRE. — Note sur 7 cas de maladie de Parrot traités par le mercure et les injections sous-cutanées de sulfarsénol. (*Journal de Méd. de Bordeaux*, mars 1922.)
- DURET (Paul). — Recherches et dosages de l'arsenic et du mercure dans les urines. (*Ann. des maladies vén.*, 1918, p. 460.)

DURGEUX. — De l'influence du sulfarsénol sur la réaction de B.-W. dans le traitement de la syphilis. (*Progrès Médical*, n° 15, avril 1921).

EMERY. — L'ictère du Salvarsan. (*La Clinique*, mars 1913).

— De l'origine des neuro-récidives. (*La Clin.*, mars 1912).

EMERY et MORIN. — Accidents des Arsénobenzènes et anaphylaxie. (*La Clinique*, 1913).

— Traitement de la Syphilis par les Arsénobenzènes en injections sous-cutanées. (*Bullet. médical*, 16 juin 1920).

— Le traitement actuel de la Syphilis. (J. - B. Bailliére, 1921).

— Comment classer les accidents de la médication arsénicale ? (*Bull. méd.*, 1920, p. 528).

ENCONTRE. — Contribution à l'étude d'un traitement sulfarséno-mercuriel de l'hérédosyphilis précoce. (Th. Bordeaux 1922).

ERLICH et HATO (S.). — La chimiothérapie expérimentale des spirilloles. (Traduction du Dr EMERY, Maloine, 1911).

FERNET (Pierre). — Le traitement de l'hérédosyphilis. (*Bulletin Médical*, 1922, page 533.)

FLEIG. — Toxicité du Salvarsan. (Maloine.)

FRANKEL LEVY. — Les injections sous-cutanées de novarsénobenzols et les intolérants. (Société de Médecine de Paris, séance du 24 avril 1921.)

GALONNIER. — Recherche sur l'administration et l'élimination du sulfarsénol au cours de la syphilis. (Thèse Toulouse, 1921.)

LEWYS GAINES. — Médication intraspinal dans le traitement des affections syphilitiques du système nerveux. (*Medical Record*, 16 juin 1917.)

GASTOU. — Les accidents des arsénobenzols. (*Bull. et Mém. de la Société de Médecine de Paris*, 9 avril 1920.)

GOLAY et SYLVESTRE. — L'érythrodermie consécutive au traitement arsénobenzolique. (*Ann. des Maladies Vénériennes*, 1921, page 321.)

- GOUGEROT. — Le traitement de la Syphilis en clientèle. (Maloine, 1921.)
- HALLOPEAU. — L'Atoxyl dans la Syphilis. (*Journal de Médecine interne*, 1908.)
- HUBER. — Syphilis et ictère par hémolyse. (Thèse Paris, 1918.)
- HUDELO. — La diversité actuelle des traitements de la Syphilis. (*Paris Médical*, 1917, page 351.)
- IDE. — Les arsénos. (*Revue Médicale de Louvain*, n° 11, 1920.)
- JEANSELME. — Des localisations de l'arsenic dans les viscères après injections de 606. (*Presse Médicale*, 22 octobre 1913.)
- JEANSELME et BONGRAND. — Notes sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injections de 606. (*Bulletin de la Société française de Dermat. et Syphil.*, 17 novembre 1910.)
- JEANSELME et POMARET. — Recherches physico-chimiques et physiologiques sur le phénomène de choc par les arséno et novarsénobenzènes. (*Ann. de Médecine*, décembre 1921; Société de Dermat. et Syphilig., novembre 1921; *Presse Médicale*, avril 1922.)
- JEANSELME et POMARET. — Recherches expérimentales sur le choc par les corps phénoliques. (Trinitrophénol, arséno et novarsénobenzènes.) Communication à l'Académie de Médecine, 27 juillet 1921.
- LACAPÈRE. — Le traitement de la Syphilis par les composés arsénicaux. (Masson, 1918.)
- LABAT. — Cours de chimie pharmaceutique. (Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.)
- LARTIGAULT. — Traitement de la syphilis de l'enfant par les injections d'arsénobenzol. (Mémoire pour le concours de médaille d'or des hôpitaux de Bordeaux, 1921.)
- LÉONARD. — La valeur comparée des injections d'arsénobenzol «Billon» par voie intraveineuse et par voie intramusculaire. (*British Med. Journ.*, 30 août 1912.)
- MARTINET. — Les médicaments usuels. (Masson, 1920.)
- MIGUEL (DE). — 100 injections de néosalvarsan dans le sinus longitudinal supérieur. (*La Pediat. Espagn.*, octobre 1920.)

- MILIAN. — Novarsénobenzol. Apoplexie séreuse : adrénaline. (*Ann. des maladies vénériennes*, avril 1919.)
- Administration de l'adrénaline. (*Paris Médical*, février 1918.)
- L'Ictère dit du Salvarsan. (*Bull. de la Soc. française de Dermat. et Syphil.*, juillet 1914, décembre 1915.)
- Deux cas d'Ictère au cours du traitement par le néosalvarsan. (*Paris Médical*, 5 mai 1917.)
- PETGES. — Les injections sous-cutanées et intramusculaires d'arsénobenzènes : avantages, incidents, accidents, dangers. (Communication au 1^{er} Congrès des Dermato-logistes et Syphiligraphes de langue française. Paris, 6 juin 1922.)
- Les injections sous-cutanées et intramusculaires d'arsénobenzènes. (*Paris Médical*, février 1923.)
- PÉGURET. — Traitement de la Syphilis héréditaire par les arsénobenzènes. (Thèse Montpellier, 1922.)
- POMARET. — L'élimination des arsénobenzols. (*La Médecine*, novembre 1920.)
- Crise nitritoïde expérimentale du chien par injection intraveineuse de Novar. (Compte-rendu Société de Biologie, 11 février 1922.)
- Considérations biochimiques sur l'arsénothérapie de la Syphilis. (Thèse, Paris 1920.)
- Action des sérums sur les arsénobenzènes. (Compte-rendu Société de Biologie, 19 février 1921.)
- LEWY BING et GERBAY. — Les injections des sels arsénicaux par les voies sous-cutanées et intra-musculaires et les crises nitritoïdes. (*La Médecine*, novembre 1921.)
- LEWY BING, LEHNHOFF WILD et GERBAY. — Un nouveau composé arsénical : le Sulfarsénol. (*Ann. des Maladies Vénériennes*, septembre 1919, janvier 1920.)
- LEWY BING et FEROND. — Sur l'élimination urinaire de certains composés arsénicaux. (*Ann. des Mal. Vén.*, janvier 1923.)

- POLICARD et M. PINARD. — A propos des ictères au cours du traitement arsénical de la syphilis. (*Paris Méd.*, 8 février 1921.)
- DEL PORTILLO. — Technique de l'administration des arsénobenzènes par voie intrarectale. (*Ann. des Mal. Vén.*, 1920.)
- POULARD. — Traitement de la Syphilis par les injections sous-cutanées de novarsénobenzènes. (*Paris Méd.*, 9 juin 1920.)
- QUEYRAT. — Direction générale du traitement des syphilitiques. (*Bulletin Médical*, 10 février 1912.)
- ROCAZ et LARTIGAUULT. — Traitement de la Syphilis du nourrisson par les injections sous-cutanées de novarsénobenzol. (*Gaz. hebd. des Sciences médicales*, Bordeaux, janvier 1921.)
- RAVAUT et WEISSENBAACH. — Phénomènes d'intolérance, rappelant le choc anaphylactique, observés chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol. (*Gaz. des Hôpitaux*, 24 février 1911.)
- RAVAUT. — Ictère grave mortel chez un syphilitique secondaire après un traitement arséno-mercuriel. (Société française de Dermat. et Syphil., 27 juin 1921.)
- SABOURAUD. — Question à l'étude concernant la Syphilis. (*Paris médical*, 1917, page 369.)
- SICARD. — Traitement de la syphilis nerveuse par les injections novarsénicales à petites doses répétées et prolongées. (*Presse médicale*, 1920.)
- SICARD et PAROF. — Anticollôïdoclasie novarsénicale par le carbonate de soude. (*Presse médicale*, 1921, page 57.)
- SICARD, KORN-ABREST et PAROF. — Fixation et élimination des novarsénobenzols. (Communication à l'Académie de Médecine, 17 février 1921.)
- SICARD, HAGUENAU et KUDEL'SKY. — Traitement de la syphilis nerveuse chronique. — Les éléments de contrôle de la médication arsénicale. (*Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 17 octobre 1919.)
- SIMON (Cl.) et P. GASTINELLE. — Évolution des réactions sérologiques au cours des chancres syphilitiques traités. (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, 1919.)

THIBIERGE. — La Syphilis et l'Armée. (Masson, 1917.)

TROISFONTAINES. — Quelques remarques concernant le sulfarsénol.
(*Scalpel*, 26 octobre, 1920.)

TZANCK et DOHEN. — Valeur du traitement de la syphilis à la phase
préhumorale par les injections sous-cutanées d'arsénoben-
zènes. (Travail du service du Dr DARIER). — Société fran-
çaise de Dermatologie et Syphiligraphie, 10 novembre 1921.

YERNAUX et R. BERNARD. — Contribution au traitement de la
Syphilis par le sulfarsénol. (*Scalpel*, décembre 1918.)

Discussion à la Société de Dermatologie. — A propos du traite-
ment de la syphilis par les injections sous-cutanées d'arsé-
nobenzènes : MM. MILIAN, SICARD, SEZARY, BOIDIN, BALZER,
M. PINARD, LÉRY, P. Émile WEIL. (In *Presse médicale*,
8 février 1922.)

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
AVANT-PROPOS	7
CHAPITRE I. — Introduction et historique	9
CHAPITRE II. — Les divers arsénobenzènes (mode d'administration, transformation dans l'organisme, élimination)	15
CHAPITRE III. — Voies d'administration	20
A. La voie intraveineuse ; ses inconvénients, ses dangers	20
B. La voie sous-cutanée	25
a) Sa technique	26
b) Observations cliniques	30
Résultats thérapeutiques obtenus	38
Résultats sérologiques :	
1° A la période préhumorale	39
2° A la période humorale	43
c) Sa tolérance	50
CHAPITRE IV. — Incidents et accidents consécutifs aux injections sous-cutanées d'arsénobenzènes	58
CHAPITRE V. — Discussion	81
CHAPITRE VI. — Conclusions	89
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	91

